

**Synthese von Melanervin und Struktur
neuer Neoflavonoide
aus *Dalbergia melanoxylon***

Eva Schindlbeck

1981

Synthese von Melanervin und Struktur neuer Neoflavonoide

aus Dalbergia melanoxylon

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der

Fakultät für Chemie und Pharmazie

der

Ludwig-Maximilians-Universität

zu München

vorgelegt

von

Eva Schindlbeck

aus

München

November 1980

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. W a g n e r

2. Berichterstatter: Professor Dr. F. E i d e n

Tag der mündlichen Prüfung: 11. Februar 1981



Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München durchgeführt.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. H. Wagner, gilt für die Anregung zu dieser Arbeit, sowie deren großzügige Unterstützung und Förderung mein aufrichtiger Dank.

Besonderen Dank schulde ich Herrn Dr. S. Antus, Universität Budapest, für die wertvolle Beratung bei der Synthese des Melanervins.

Herrn Dr. V.M. Chari bin ich für seine dauernde Diskussionsbereitschaft beim Fortgang der Arbeit zu Dank verpflichtet.

Herzlich danken möchte ich Herrn Dr. O. Seligmann und Frau B. Höfler für die spektroskopischen Untersuchungen, ebenso wie allen Institutskollegen für Hinweise und Anregungen.

Mein Dank gilt auch Herrn Professor Dr. D.G. Roux für die Bereitstellung eines Stipendiums zu einem Forschungsaufenthalt im Institut für organische Chemie der Universität Bloemfontein (Südafrika).

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
E I N L E I T U N G	1
A L L G E M E I N E R T E I L 	2
1. Isolierung und Strukturaufklärung von Melanervin . .	2
2. Bisherige Synthesen von C-Aryl- und Benzyl-substitu- ierten Flavonoiden	7
3. Modellversuche zur Kondensation eines Diphenyl- carbinols mit einem Flavanon	8
4. Synthese von 2,4,6-Trimethoxy-3-methyl-diphenyl- carbinol	12
5. Synthese von 7-Hydroxy-5-methoxy-6-methyl-flavanon .	14
6. Synthese von Melanervin-chalkon-pentamethylether . .	18
7. Synthese von racemischem Melanervin aus 2,6-Di- benzyloxy-4-methoxy-3-methyl-diphenylcarbinol und 5-O-Methyl-Strobopinin	22
8. Beiträge zur Stereochemie von Melanervin	30
9. Isolierung und Strukturaufklärung von Neoflavonoiden aus dem Kernholz von Dalbergia melanoxylon Guill. und Perr.	41
9.1. Herkunft und Beschreibung der Droge	41
9.2. Bisher bekannte Inhaltsstoffe von Dalbergia melanoxylon	42
9.3. Isolierung der Verbindungen I - IX	42
9.4. Strukturaufklärung der Verbindungen III und V. . .	46
9.5. ¹³ C-NMR-Spektroskopie von Neoflavonoiden	50
Z U S A M M E N F A S S U N G	61
E X P E R I M E N T E L L E R T E I L	63
1. Allgemeine Untersuchungs- und Arbeitsmethoden . .	63
2. Synthese von 6,8-Bis-diphenylmethyl-naringenin . .	67
3. Kondensation von Strobopinin und Kryptostrobin mit Benzhydrol	68
4. Synthese von 6-Hydroxy-3-methyl-2,4-dimethoxy- benzophenon	69

5.1. Synthese von 2,4,6-Trimethoxy-3-methyl-diphenyl-carbinol	70
5.2. Synthese von 7-Hydroxy-5-methoxy-6-methyl-flavanon	72
5.3. Synthese von Melanervin-chalkon-pentamethylether .	74
6. Synthese von Melanervin	77
7. Darstellung von optisch aktivem Melanervin	85
8. Isolierung und Strukturaufklärung von Neoflavonoiden aus <i>Dalbergia melanoxylon</i>	86
L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S	91

E I N L E I T U N G

Im Arbeitskreis des Institutes ist vor einigen Jahren aus *Melaleuca quinquenervia* Guill. u. Perr., einer subtropischen Myrtacee, eine Flavanonverbindung (Melanervin) isoliert worden, die einem neuen bisher nicht bekannten Strukturtyp angehört und darüber hinaus die erste im Pflanzenreich aufgefundene Triphenylmethanverbindung darstellt. Auf Grund der beim oxydativen Abbau erhaltenen Spaltprodukte und eingehender spektroskopischer Untersuchungen wurde für dieses Melanervin die Struktur eines (2,4-Dihydroxy-6-methoxy)-tolyl-3-(5,7-dihydroxy-6-methyl)-flavanonyl-8-phenylmethans vorgeschlagen.

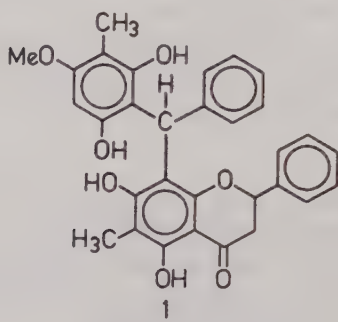
Aufgabe der vorliegenden Arbeit sollte sein, an Hand von Modellsynthesen Möglichkeiten zur Synthese von Flavanon-8-Aryl-Verbindungen zu entwickeln und zum Zweck des Strukturbeweises zu versuchen, den Melanervin-chalkon-pentamethylether oder das Melanervin selbst zu synthetisieren.

Eine zweite Aufgabe bestand in der Isolierung neuer 4-Phenyl-cumarine (Neoflavonoide) aus *Dalbergia melanoxylon* Guill. u. Perr. und ihrer Strukturaufklärung.

ALLGEMEINER TEIL

1. Isolierung und Strukturaufklärung von Melanervin

Im Rahmen seiner Doktorarbeit isolierte SELIGMANN ^{1,2)} aus den Blüten von *Melaleuca quinquenervia* (Myrtaceae) neben den bekannten Flavanonen Strobopinin und Kryptostrobin ³⁾ ein neues Flavanonderivat, das (-)Melanervin (1).



Die Strukturaufklärung von Melanervin (1) wurde von ihm durch GC-MS-Analyse seiner Abbauprodukte und Derivate, sowie durch ¹H- und ¹³C-NMR-Spektroskopie durchgeführt. Demnach sollte es sich um ein Triphenylmethanderivat mit der Konstitution eines (2,4-Dihydroxy-6-methoxy)-tolyl-3-(5,7-dihydroxy-6-methyl)-flavanonyl-8-phenylmethans handeln. Eine Verbindung dieses Strukturtyps ist bisher im Pflanzenreich nicht aufgefunden worden.

Folgende spektroskopische Daten dienten zur Strukturermittlung.

Die UV- und IR-Daten ließen auf das Vorliegen eines Flavanonderivates schließen. Seine Grundstruktur als die eines Methylpinocembrins ergab sich aus den NMR- und MS-Spektren. Der Molekülpeak bei m/e 512 und die intensitätsstarken Peaks bei 270 und 242 m/e wiesen auf eine leichte Fragmentierung des Moleküls in zwei Teile hin. Aus dem Methylpinocembrin (m/e 270) entstan-

Bei der Methylierung fand durch das intermediär gebildete Carbanion in einer Retro-Michael-Addition eine Aufspaltung zum Chalkon statt und es bildete sich der racemische Melanervinchalkon-pentamethylether (3) (Abb. 2).

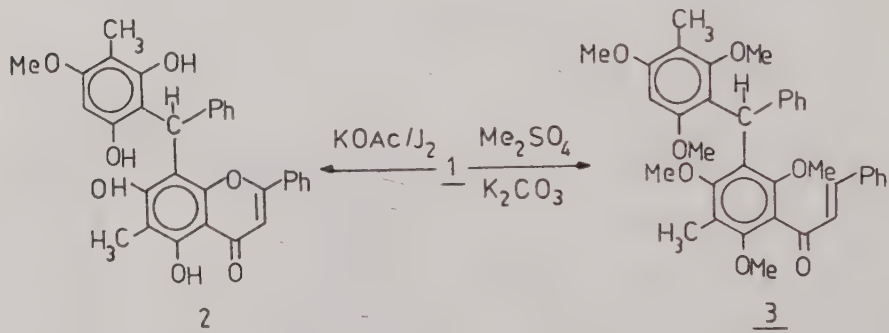


Abb. 2

Methylierung und Dehydrierung von Melanervin

Der noch verbleibende Rest $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3$ setzte sich nach der MS-Fragmentierung aus den Teilstrukturen m/e 77 und 165 zusammen (siehe Abb. 1, S. 3). Das NMR erlaubte für diese folgende Zuordnungen: Ein nicht substituierter Phenylrest ($\delta = 7.11$ ppm), eine OCH_3 -Gruppe (3.71 ppm), eine CH_3 -Gruppe an einem Aromaten ($\delta = 2.0$ ppm), zwei aromatische Protonen bei $\delta = 6.62$ und 6.13 ppm sowie zwei phenolische OH-Gruppen ($\delta = 8-10$ ppm).

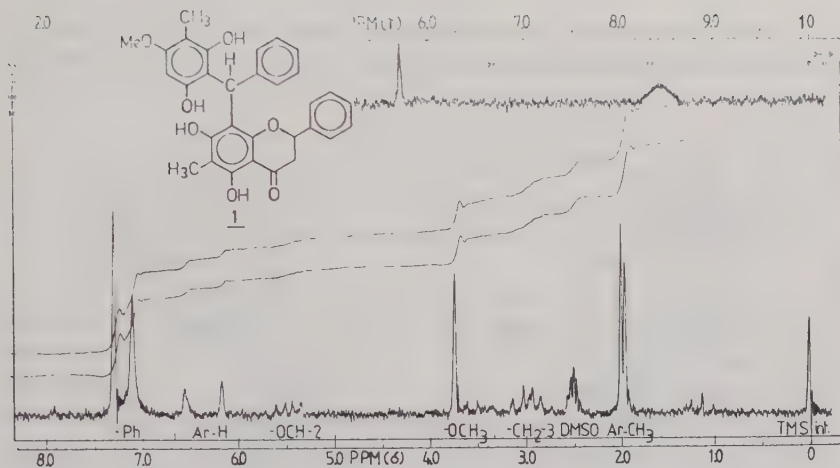
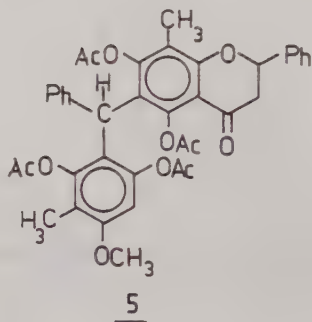
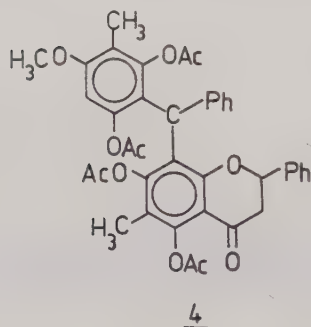


Abb. 3

¹H-NMR-Spektrum von Melanervin (t = 100°C)

Um die genaue Substitution des 2. Ringes zu ermitteln, wurde **1** mit 2N NaOH abgebaut. Neben Benzoesäure, Zimtsäure und C-Methylphloroglucin wurde ein Methylphloroglucin-monomethylether erhalten. Seine Identifizierung gelang durch NMR- und IR-Vergleich mit synthetischem 4,6-Dihydroxy-2-methoxy-toluol. Die Verknüpfung des 4,6-Dihydroxy-2-methoxy-toluol-Teils mit dem Diphenylmethanrest zu einer Triphenylmethanstruktur wurde spektroskopisch geklärt. Im NMR-Spektrum des Melanervin-chalkon-pentamethylethers (**3**) ließen sich die vier um 0.3 - 0.7 ppm hochfeldverschobenen Methoxy-Signale durch einen Vergleich mit dem NMR-Spektrum der Modellverbindung Bis-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-phenylmethan den in C-4, C-6, C-4', C-6' stehenden Methoxygruppen zuordnen. Daraus ließ sich ableiten, daß im Melanervin der Benzylidenrest mit dem Methylphloroglucin-monomethylether in p-Stellung zur Methoxy-Gruppe am C-4'' verknüpft sein mußte.

Die Verknüpfungsweise des Diphenylmethanrestes mit dem Flavanon wurde aus den NMR-Spektren von Acetylderivaten (4,5) des Melanervins und Isomelanervins abgeleitet.



Im NMR-Spektrum von 5 erschienen alle vier OAc-Gruppen nach $\delta < 2$ verschoben ($\delta = 1.91$ bis 1.70 ppm), während bei 4 ein OAc-Signal nicht verschoben war und bei $\delta = 2.42$ ppm lag. Das Acetyl-Signal mußte, wie ein NMR-Vergleich mit dem Strobopinin-5,7-diacetat zeigte, der 5-OAc-Gruppe zugeordnet werden. Demnach sollte es sich beim Melanervin um eine Diphenylmethan-Substitution in Stellung 8 handeln.

Die genaue Stereochemie am C-2 und C-9, sowie die Absolutkonfiguration an beiden Chiralitätszentren C-9 und C-2, konnten nicht geklärt werden. Die Tatsache, daß es sich bei Melanervin um einen bisher im Naturstoffbereich einmaligen Strukturtyp handelte und die spektroskopischen Daten hinsichtlich des Substitutionsmusters noch einige Alternativstrukturen zuließen, verlangte nach einem eindeutigen Strukturbeweis durch die Synthese.

Zahlreiche Beispiele aus der letzten Zeit zeigen, daß die allein aus spektroskopischen Daten abgeleiteten Strukturen später wieder korrigiert werden mußten. Z.B. waren die für Gnaphaliin⁴⁾, Spinatin⁵⁾ und Tomentin⁵⁾ aufgestellten Strukturen auf Grund der Syntheseergebnisse nachträglich zu korrigieren.

2. Bisherige Synthesen von C-Aryl- und Benzyl-substituierten Flavonoiden

In der Literatur gibt es nur einige Beispiele für die Darstellung von C-Aryl- und Benzyl-substituierten Flavonoiden. Die meisten Synthesen wurden in der Biflavonoid- und Procyanidin-Reihe und bei 4-Aryl-substituierten Flavanen durchgeführt.

In einer Modifikation der ursprünglichen Ullmann-Reaktion haben z.B. NAKAZAWA u.Mitarb.^{6,7,8)} jodierte Flavone in einer Lösung von Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid in Gegenwart von Kupferbronze zu den entsprechenden Biflavonoiden kondensiert. Dabei wurden aber nur Ausbeuten von 30% erzielt. Bei 4-Aryl-substituierten Flavanen gelang die Synthese auf zwei verschiedenen Wegen. Entweder wurden Flavanone mit Aryl-Lithium oder Grignard-Verbindungen umgesetzt⁹⁾, wobei man zunächst 4-Aryl-substituierte Flavene erhielt, die zu den entsprechenden Flavanen katalytisch hydriert wurden, oder man kondensierte 4-Hydroxy-flavane in saurer Lösung mit Phenolen¹⁰⁻¹³⁾. Auf dem 2.Weg entsteht in Gegenwart von Säuren aus dem 4-Hydroxy-flavan ein Carboniumion, das in einer S_E -Reaktion mit dem Phenol reagiert. Auch Procyanidine aus den entsprechend substituierten Ausgangsverbinden wurden von JURD¹²⁾, GEISSMANN¹¹⁾ und WEINGES⁹⁾ auf diesen Wegen synthetisiert. Das gleiche Carboniumion ließ sich auch in "Supersäure" mit Antimonpentafluorid¹⁴⁾ oder in Dioxan mit Bortrifluorid^{15,16)} herstellen.

Auf ähnliche Weise wurden Chamanetin, Isochamanetin und Dichamanetin aus *Uvaria chamae* durch Kondensation von Pino-cembrin mit o-Hydroxy-benzylalkohol mit Hilfe von Bortrifluorid erhalten¹⁷⁾ (Abb. 4, S. 8). Die Bruttoausbeuten lagen bei 15%.

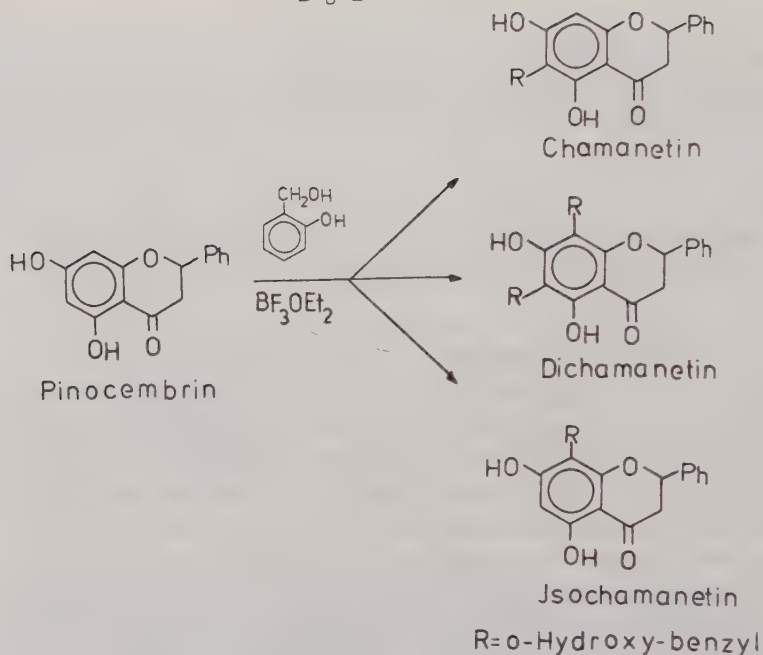


Abb. 4

Synthese von C-Benzylflavanonen

3. Modellversuche zur Kondensation eines Diphenylcarbinols mit einem Flavanon

Für die Synthese des Melanervins waren zwei Synthesewege denkbar. Die Umsetzung des Flavanons mit dem entsprechend substituierten Diphenylcarbinol oder die Kondensation eines Acetophenonderivates mit dem Carbinol und anschließende Cyclisierung dieses Zwischenproduktes mit Benzaldehyd zum Melanervin.

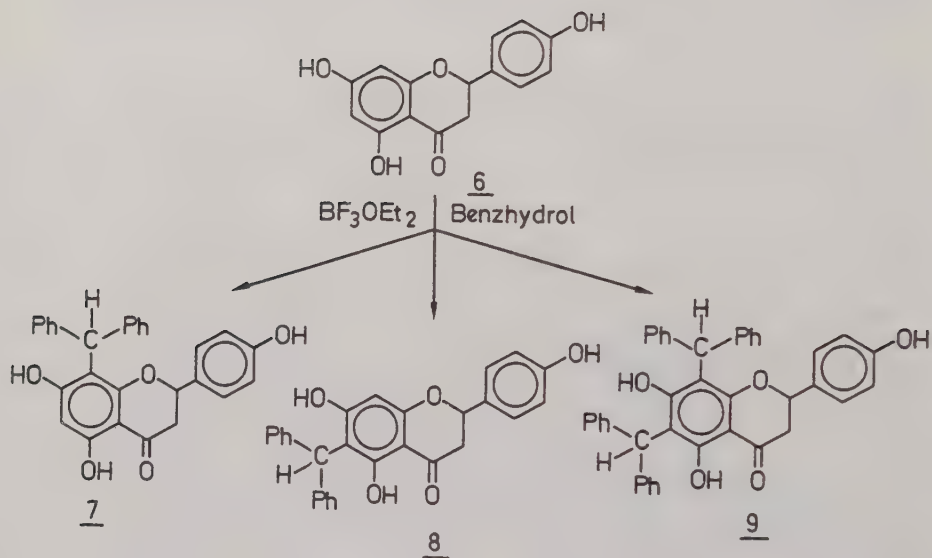
Hauptziel war die Synthese des Melanervins, doch wäre zum Strukturbeweis auch die Synthese des Melanervin-chalkon-permethylethers ausreichend, wenn die Synthese des underivatierten Melanervins nicht zu realisieren war.

Die Entscheidung sollte davon abhängen, ob und in welchen Ausbeuten die Kondensation eines Diphenylcarbinols mit einem Modell-Flavanon gelang.

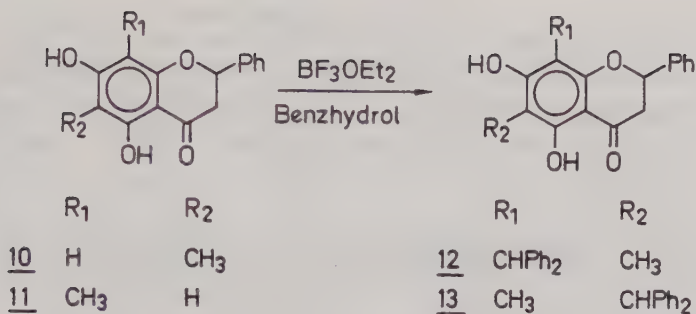
Wir wählten zur Modellkupplung unsubstituiertes Benzophenon bzw. das entsprechende Benzhydrol und als Flavanon das durch Isolierung leicht zugängliche 5,7,4'-Trihydroxy-flavanon Naringenin.

Das Benzophenon wurde in üblicher Weise mit LiAlH_4 in 98%iger Ausbeute zum Benzhydrol reduziert. Nach der Literatur¹⁸⁻²¹⁾ entsteht das Benzhydrolcarboniumion auf Grund seiner hohen Stabilität in Säuregegenwart sehr leicht. Wir führten die Kondensation des Benzhydrols mit Naringenin (6) in Dioxanlösung mit BF_3 -Etherat bei Zimmertemperatur durch und erhielten in einer 75%igen Bruttoausbeute ein Gemisch von drei Verbindungen (7,8,9), aus dem die Verbindung 9 durch präparative DC isoliert werden konnte, während das Gemisch von 7 und 8 nicht weiter aufgetrennt wurde.

Der Strukturbeweis für die verschiedenen Substitutionstypen war aus den NMR-spektroskopischen Untersuchungen abzuleiten. Interessanterweise hatte die S_E -Substitution nur im A-Ring des Naringenins stattgefunden, obwohl auch die benachbarten C-Atome zur C-4'-Hydroxy-Gruppe im Seitenphenyl für eine Substitution in Betracht kamen. Wie aus der guten Ausbeute (75%) ersichtlich war, mußte die in der Literatur^{22,23)} beschriebene Polymerisation des Carboniumions unter diesen Bedingungen (BF_3OEt_2 in Dioxan) fast völlig unterdrückt worden sein.



Als zweiten Modellversuch führten wir unter gleichen Bedingungen die Kondensation mit einem Gemisch aus Strobopinin (10) und Kryptostrobin (11) mit Benzhydrol durch. Da nur eine kleine Menge des aus *Melaleuca quinquenervia* isolierten Strobopinin/Kryptostrobin-Gemisches zur Verfügung stand, lohnte die Reindarstellung einer der beiden Isomeren nicht. Erwartungsgemäß unterschied sich die Umsetzung nicht wesentlich von der des Naringenins. Daß wieder Substitution in C-6 bzw. C-8 erfolgt war, bestätigte das Massenspektrum.



Wie die Modellreaktionen zeigten, schien der Syntheseweg über eine Kondensation eines Flavanons mit einem Diphenylcarbinol zum Triphenylmethanderivat mit BF_3 -Etherat grundsätzlich möglich.

Dieser hatte den großen Vorteil, daß man den Flavanon- und den kompliziert substituierten Diphenylrest auf einem voneinander unabhängigen Weg synthetisieren konnte und nicht den sicher schwierigeren zweiten Weg nehmen mußte.

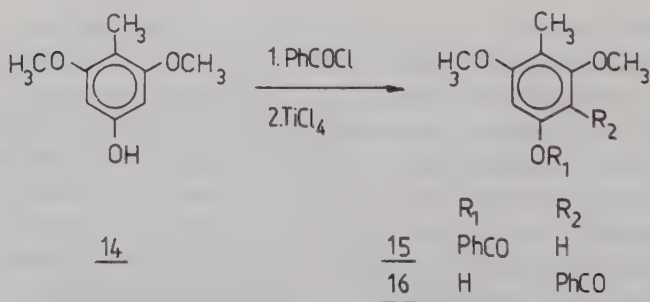
Zunächst sollte aber der Melanervin-chalkon-pentamethylether (3) hergestellt werden, da die Darstellung des vollmethylierten Diphenylmethanrestes weniger schwierig zu verwirklichen war als die Synthese des 2,6-Dibenzyl-4-methoxy-3-methylbenzophenons. Da außerdem schon aus der Arbeit von SELIGMANN¹⁾ bekannt war, daß die Verbindung 3 keine optische Aktivität hatte und dies auch wegen der besonderen Symmetrieeigenschaften nicht zu erwarten war, sollte die Identität des synthetischen Produktes durch Vergleich mit dem aus Melanervin hergestellten Chalkonpermethylether eindeutig zu sichern sein.

Synthese von Melanervin-chalkon-pentamethylether (3)

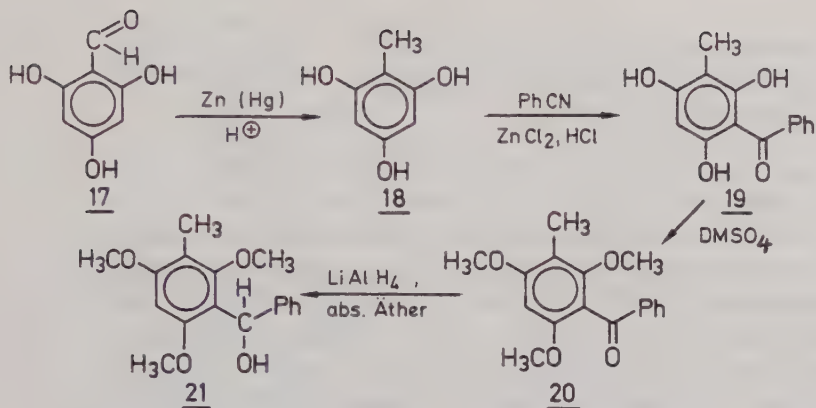
Für die Kondensationsreaktion des Chalkon- bzw. Flavanonteils mit dem Diphenylcarbinol-Partner mußten die Verbindungen Strobopinin und 2,4,6-Trimethoxy-3-methyl-diphenylcarbinol synthetisiert werden.

4. Synthese von 2,4,6-Trimethoxy-3-methyl-diphenylcarbinol (21)

Die Verbindung 21 ist bisher nicht in der Literatur beschrieben, doch ist das entsprechende Benzophenon bereits einmal dargestellt worden. Wir gingen aus von 4-Hydroxy-2,6-dimethoxy-toluol (14), das früher in unserem Arbeitskreis hergestellt worden war. Hieraus wurde durch Veresterung mit Benzoylchlorid der Benzylester (15) und durch anschließende Fries'sche Verschiebung mit TiCl_4 ²⁴⁾ das 6-Hydroxy-3-methyl-2,4-dimethoxy-benzophenon (16) ²⁵⁾ erhalten. Der Ester konnte in einer Ausbeute von 97% gewonnen werden. Er zeigte einen Schmelzpunkt von 88°C .



Da aber die Esterumlagerung nur in 10%iger Ausbeute zum Benzophenon gelang und auch die Ausgangsverbindung 14 nur in mehreren Schritten und geringen Ausbeuten zu synthetisieren ²⁶⁾ war, versuchten wir einen anderen Syntheseweg.



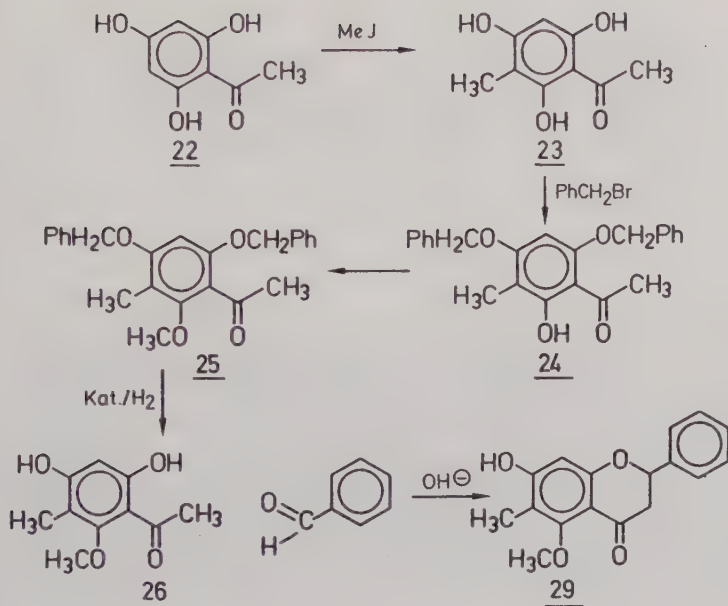
Synthese von 2,4,6-Trimethoxy-3-methyl-diphenyl-carbinol (21)

Diesmal gingen wir aus von Phloroglucinaldehyd, der durch Clemmensen-Reduktion nach einer Vorschrift von GRUBER ²⁷⁾ zu C-Methyl-phloroglucin reduziert wurde. Dieses führten wir in einer Hoesch-Synthese mit Benzonitril in das 2,4,6-Trihydroxy-3-methyl-benzophenon (19) über. Die Gesamtausbeute an Benzophenon nach diesen zwei Schritten betrug 15%, der Schmelzpunkt von 143°C stimmte mit dem in der Literatur ²⁵⁾ überein. Da die Reduktion der Carbonylgruppe wegen der empfindlichen OH-Gruppen nicht möglich war, methylierten wir zunächst 19 in üblicher Weise mit Dimethylsulfat zum 2,4,6-Trimethoxy-3-methyl-benzophenon (20) ²⁵⁾. Es folgte die Reduktion mit LiAlH_4 in Ether bei Zimmertemperatur. Das 2,4,6-Trimethoxy-3-methyl-diphenylcarbinol (21) mit einem Schmelzpunkt von 94°C konnte in nahezu 100%iger Ausbeute gewonnen werden. Im IR-Spektrum von 21 war die bei 1650 cm^{-1} liegende Carbonylgruppe von 20 verschwunden und bei 3595 cm^{-1} eine starke OH-Bande sichtbar. Das NMR-Spektrum von 21 zeigte ein Dublett bei $\delta = 6.20\text{ ppm}$ ($J = 11\text{ Hz}$), das dem Benzylproton zuzuordnen war.

E. Synthese von 7-Hydroxy-5-methoxy-6-methyl-flavanon (29)

Die Synthese von 29 versuchten wir nach einer Vorschrift von SESHADRI ²⁹⁾.

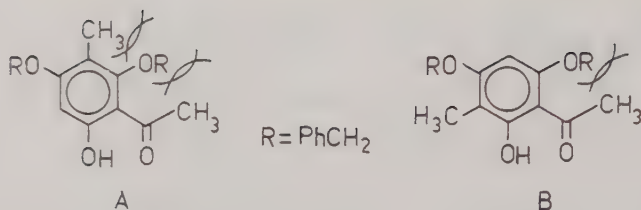
Phloracetophenon wurde mit der molaren Menge Methyljodid kernmethyliert. Durch fraktioniertes Ausschütteln mit Natriumcarbonat- und Natriumhydrogencarbonatlösung erhielt man aus dem Reaktionsgemisch das gewünschte C-Methylphloracetophenon (23) ³⁰⁾. Die anschließende Benzylierung mit Benzylbromid nach einer Vorschrift von WHALLEY ³¹⁾ führte zum 2,4-Dibenzyloxy-6-hydroxy-5-methylacetophenon (24), das dann durch Methylierung mit Dimethylsulfat in das 2,4-Dibenzyloxy-6-methoxy-5-methyl-acetophenon (25) ³¹⁾ und anschließende katalytische Entbenzylierung bei einer Reaktionszeit von 3 Stdn. in das 2,4-Dihydroxy-6-methoxy-5-methyl-acetophenon (26) ³¹⁾ übergeführt wurde. Die Kondensation dieses Ketons mit Benzaldehyd in 55%iger wässrig-ethanolischer Kalilauge lieferte direkt das 7-Hydroxy-5-methoxy-6-methyl-flavanon (29) ²⁹⁾. Die Ausbeute wird für dieses Flavanon in der Literatur mit 19% angegeben. Wir konnten diese durch Verwendung von überschüssigem Benzaldehyd, Verkürzung der Reaktionszeit auf 48 Stdn. und Arbeiten in Stickstoffatmosphäre auf 60% erhöhen. Wahrscheinlich findet im stark alkalischen Milieu eine Disproportionierung des Benzaldehyds nach Art der Cannizzaro-Reaktion statt, so daß ein Überschuß erforderlich ist.



Synthese von ($\pm$) 5-O-Methyl-Strobopinin

Obwohl in der Literatur angegeben wird, daß es sich bei der erhaltenen Verbindung um das 6-C-Methyl-flavanon handelt, wurde weder von WHALLEY ³¹⁾ und SESHADRI ²⁹⁾ noch von den anderen Autoren bei früheren Isolierungsarbeiten ³⁾ und Teilsynthesen ^{3,32)} der Beweis geführt, daß dies wirklich der Fall war.

Die Alkylierung des Acetophenons **23** sollte an sich zu einem Gemisch der beiden miteinander isomeren Dibenzylprodukte A und B führen.



Da aber immer nur eine Verbindung erhalten werden konnte, scheint die Bildung einer der beiden Isomere, nämlich die Form B, bevorzugt zu sein. In diesem Fall ist jede OH-Gruppe nur einer sterisch hindernden Gruppe (CH_3 - bzw. CH_3CO) benachbart. Im anderen Fall ist die fragliche OH-Gruppe einer CH_3 - und einer CH_3CO -Gruppe benachbart. Außerdem ist bekannt, daß durch den positiven Induktiveffekt (+I) der Methylgruppe die negative Ladung an einem Sauerstoffatom in para-Stellung zu einer Methylgruppe größer ist als an einem in ortho-Stellung.

Zur eindeutigen Beweisführung der postulierten Struktur 29 nutzten wir den Overhauser-Effekt aus (Abb. 5 und 6).

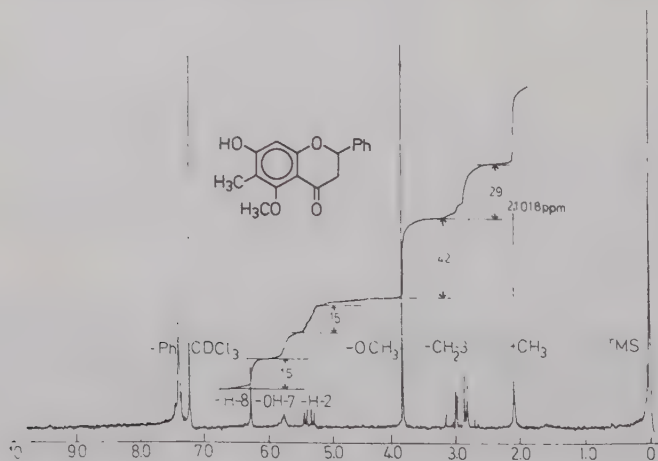


Abb. 5

¹H-NMR-Spektrum von 5-O-Methyl-Strobopinin

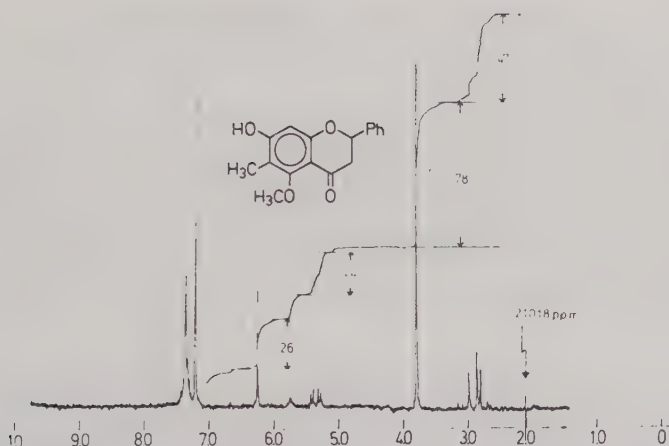


Abb. 6

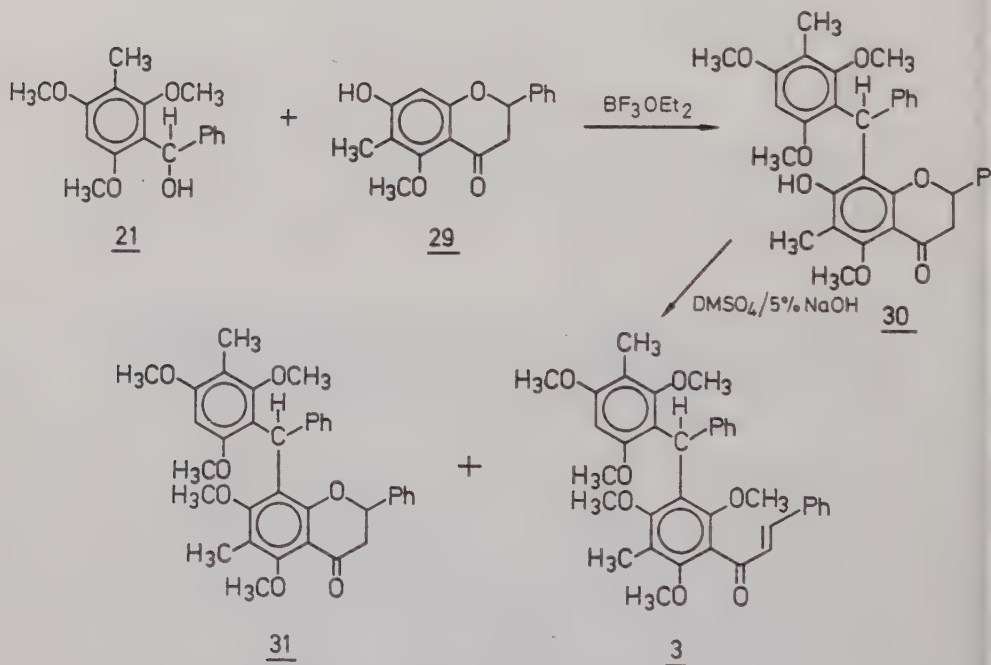
¹H-NMR-Spektrum von 5-O-Methyl-Strobopinin nach der Einstrahlung bei 2.1018 ppm

Da sich die Intensität des Methoxy-Signals durch Einstrahlung an der C-Methylgruppe um etwa 14 - 16 % vergrößerte, muß sich die Methylgruppe in C-6-Stellung befinden. Damit ist die angegebene Struktur 29 endgültig bewiesen⁺⁾ .

⁺⁾ Die Messungen hierfür wurden freundlicherweise von Herrn Dr. Neszmelyi, Universität Budapest, durchgeführt, dem wir dafür herzlich danken.

6. Darstellung von ($\pm$) Melanervin-chalkon-penta- methylether (3)

Zur Darstellung von ($\pm$)(2,4,6-Trimethoxy)-tolyl-3-(5-methoxy-
-6-methyl-7-hydroxy)-flavanonyl-8-phenylmethan (30) wurden
($\pm$) 2,4,6-Trimethoxy-diphenylcarbinol (21) und ($\pm$) 5-O-Me-
thyl-Strobopinin (29) in Dioxan-Lösung mit BF_3 -Etherat bei
Zimmertemperatur umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug
3 1/2 Stdn..



Synthese von Melanervin-chalkon-pentamethylether

Die Kondensationsreaktion sollte zu einem Gemisch von vier Verbindungen (2R,9R; 2R,9S; 2S,9R; 2S,9S) führen, die sich in der Konfiguration an den Chiralitätszentren (C-2 und C-9) unterscheiden. Das Kondensationsprodukt hatte Flavanonstruktur. Ein Versuch, dieses Enantiomeren- bzw. Diastereomeren-gemisch mit Dimethylsulfat und Kaliumcarbonat, ähnlich dem natürlichen (-) Melanervin in Aceton zum Melanervin-chalkon-pentamethylether zu methylieren, gelang nicht. Vermutlich stabilisierte die 5-Methoxy-Gruppe im Strobopinin-Teil die Flavanonstruktur.

Erst durch Methylierung mit Dimethylsulfat in 5%iger wässriger Natronlauge konnte eine teilweise Ringöffnung (10%) zum Chalkon und Methylierung der dabei freiwerdenden OH-Gruppe erreicht werden. Neben dem gewünschten Melanervin-chalkon-pentamethylether (3) wurde in einer Ausbeute von 30% auch das vollmethylierte Flavanonderivat 2,4,6-Trimethoxy-tolyl-3-(5,7-dimethoxy-6-methyl)-flavanonyl-8-phenylmethan (31) erhalten, das erneut zur Reaktion eingesetzt werden konnte. Der Schmelzpunkt ($73 - 75^{\circ}\text{C}$), die R_f -Werte in verschiedenen Laufmitteln, sowie die ^1H -NMR- und IR-Spektren von 3 waren mit denen des natürlichen (-)Melanervin-chalkon-pentamethylethers identisch.

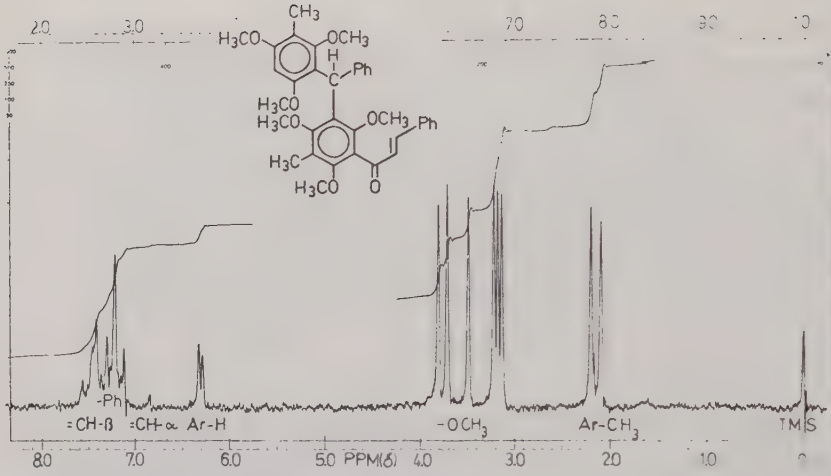


Abb. 7

¹H-NMR-Spektrum von natürlichem Melanervin-chalkon-permethylether

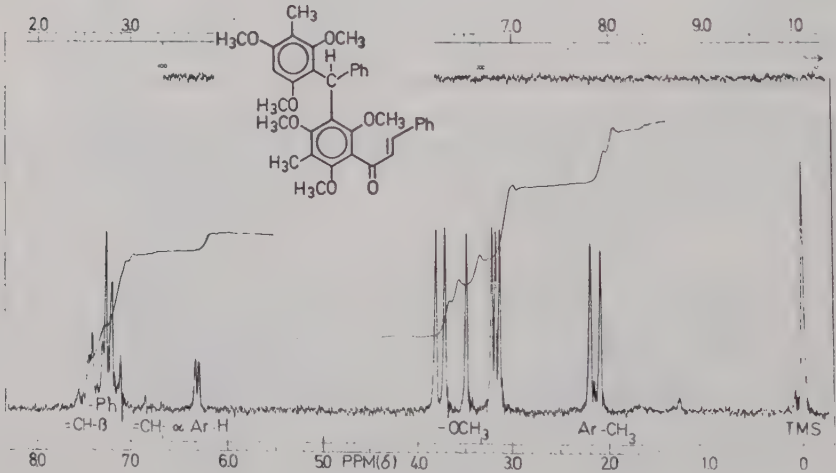


Abb. 8

¹H-NMR-Spektrum von synthetischem Melanervin-chalkon-permethylether

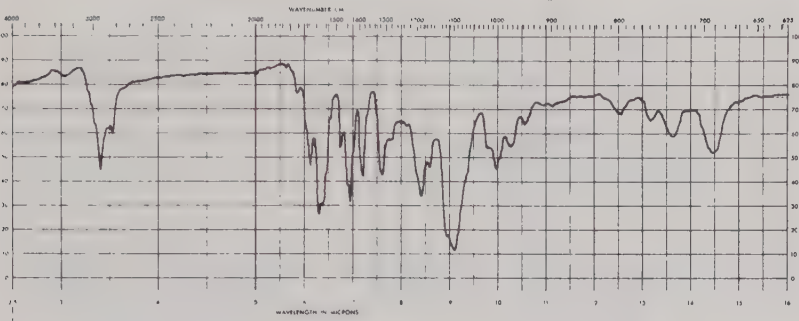


Abb. 9

IR-Spektrum von natürlichem Melanervin-chalkon-permethylether

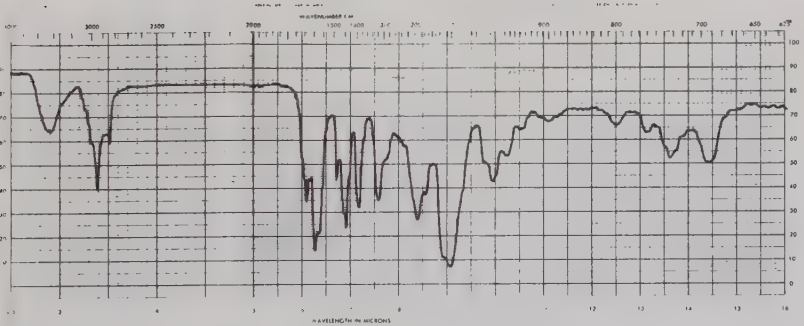


Abb. 10

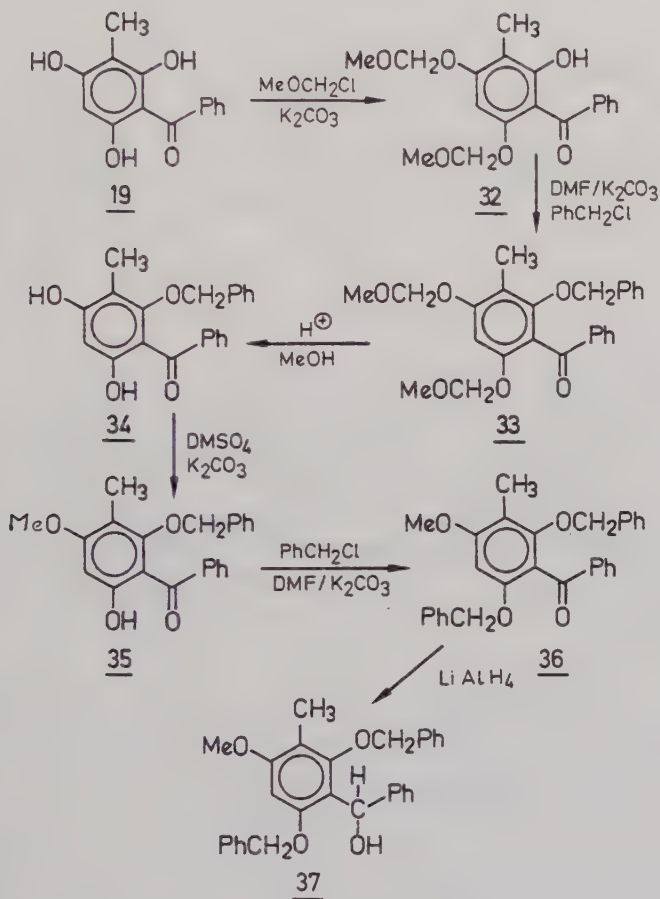
IR-Spektrum von synthetischem Melanervin-chalkon-permethylether

7. Darstellung von racemischem Melanervin aus 29 und 37

Nachdem die gelungene Synthese des Melanervin-chalkon-pentamethylethers die grundsätzliche Brauchbarkeit der angewendeten Synthesemethode bewiesen hatte und gezeigt werden konnte, daß dabei eine Ringöffnung des Flavanons zum Chalkon vermeidbar ist, versuchten wir die Synthese des Melanervins selbst.

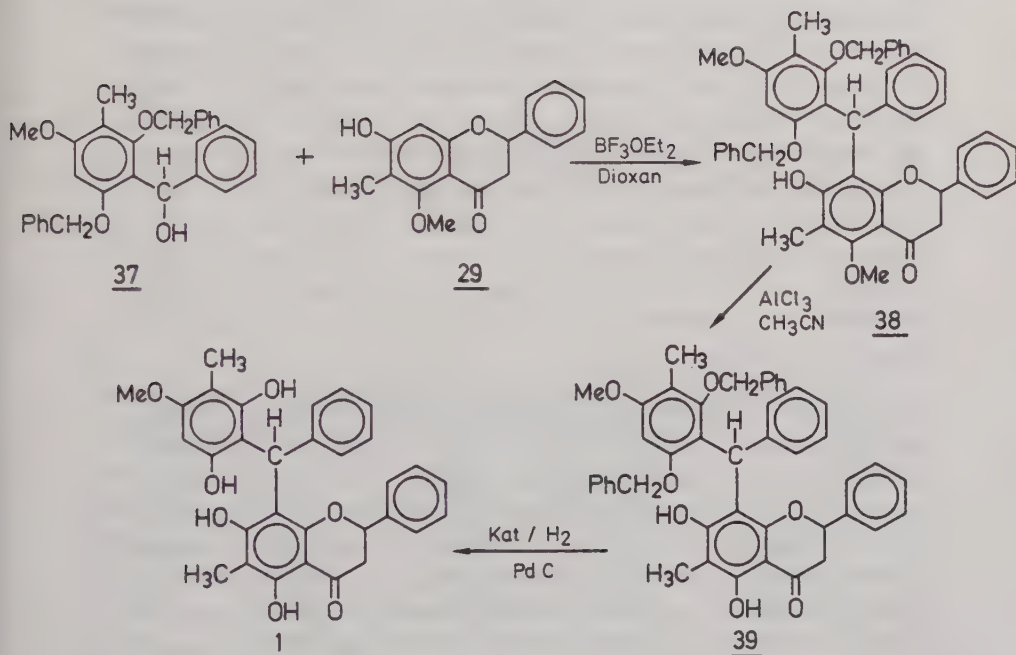
Problematisch war die Darstellung des entsprechend substituierten Benzophenons (36). Außerdem war fraglich, ob sich das mit Benzylgruppen kaschierte Diphenylcarbinolderivat (37) wegen sterischer Behinderung überhaupt mit 29 kuppeln lassen würde und ob die säureempfindlichen Benzylgruppen durch BF_3 -Etherat nicht abgespalten würden.

Für die Darstellung des Benzophenons wählten wir folgenden Syntheseweg (S. 23):



Synthese von 3-Methyl-4-methoxy-2,6-dibenzyloxy-diphenylcarbinol

Im ersten Schritt wurde das 2,4,6-Trihydroxy-3-methyl-benzophenon (19) (Darstellung siehe S. 13) in 4,6-Stellung mit Chlordimethylether zum 2-Hydroxy-4,6-dimethoxymethyl-3-methyl-benzophenon (32) alkyliert. Die Reaktion erfolgte bei Raumtemperatur mit 55%iger Ausbeute. Anschließend wurde mit Benzylchlorid in Dimethylformamid/Kaliumcarbonat zu 33 in 97%iger Ausbeute benzyliert. Die nachfolgende Entfernung der Methoxy-Methylgruppen mit Hilfe eines Gemisches von 10% Schwefelsäure in Essigsäure ^{31,32)} war wegen der ebenfalls säureempfindlichen Benzylgruppe nicht möglich. Ihre Abspaltung gelang aber unter etwas mildereren Bedingungen in Methanol mit 10%iger Salzsäure, wiederum mit einer hohen Ausbeute von 89%. Da die Reaktivität der zur Carbonylgruppe in peri-Stellung stehenden Hydroxylgruppe wegen Chelatbildung vermindert ist, konnte nunmehr die OH-Gruppe in 4-Stellung mit molaren Mengen Dimethylsulfat in Aceton/Kaliumcarbonat bei einer Reaktionszeit von nur 10 Min. in 100%iger Rohausbeute zu 35 methyliert werden. Durch anschließende Benzylierung mit Benzylchlorid in Dimethylformamid/Kaliumcarbonat unter Rückfluß erhielt man das 3-Methyl-4-methoxy-2,6-dibenzyloxy-benzophenon (36) in einer Ausbeute von 51%. Der Schmelzpunkt lag nach der Kristallisation aus Methanol bei 146 - 147°C. Die Reduktion wurde wieder mit LiAlH₄ in Ether durchgeführt. Sie ergab bei einer Reaktionszeit von 1 1/2 Stdn. bei Raumtemperatur das 3-Methyl-4-methoxy-2,6-dibenzyloxy-diphenylcarbinol (37) in 93%iger Ausbeute (Schmp. aus Methanol 119°C).



Synthese von ($\pm$) Melanervin

Damit war es gelungen, das gewünschte Carbinol (**37**) in sechs Schritten mit der hohen Gesamtausbeute von 15,9% herzustellen. Alle sechs Verbindungen sind bisher in der Literatur noch nicht beschrieben. Die anschließende Kondensation mit ($\pm$) 7-Hydroxy-5-methoxy-6-methyl-flavanon wurde wieder mit BF_3 -Etherat in Dioxanlösung während 1 1/2 Std. bei Raumtemperatur durchgeführt. Aus dem Reaktionsgemisch wurde die Verbindung **38** durch

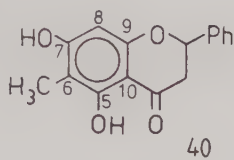
präparative Dünnschichtchromatographie in einer Ausbeute von 83% abgetrennt und durch $^1\text{H-NMR}$ und MS identifiziert. Im NMR-Spektrum von 38 konnten 3 Signale für die 2 C-Methylgruppen, 3 Signale für die 2 Methoxygruppierungen und jeweils 2 Signale für H-5" und H-9 beobachtet werden. Dies ist auf ein Konformengleichgewicht bedingt durch sterische Behinderung zurückzuführen und war auch bei den Spektren von natürlichem Melanervin zu sehen. Das chromatographisch einheitliche Produkt wurde aus Methanol umkristallisiert. Da es einen ziemlich großen Schmelzbereich von 158 - 171°C hatte, war das Vorliegen eines schon auf Seite 19 erwähnten Diastereomere ngemisches sehr wahrscheinlich.

Die partielle Entmethylierung von 38 nach SESHADRI ²⁹⁾ mit Aluminiumchlorid in Acetonitril führte zum (2,4-Dibenzyl-6-methoxy)-tolyl-3-(5,7-dihydroxy-6-methyl)-flavanonyl-8-phenylmethan (39). Die niedrige Ausbeute dieses Schrittes (24%) deckt sich mit der Beobachtung von SELIGMANN ¹⁾, daß sich isoliertes (-)Melanervin in Benzol in Anwesenheit von AlCl_3 schnell zu einem Gemisch aus mehreren Produkten zersetzt. Um diese Zersetzung weitgehend zu vermeiden, wurde 29 zuerst mit Aluminiumchlorid in Acetonitril mit guter Ausbeute (90%) zum racemischen Strobopinin (40) entmethyliert und dieses direkt mit Carbinol (37) in bekannter Weise zu 39 kondensiert. Die Ausbeute der Kondensation betrug wieder 83%.

Auch bei dieser Verbindung konnte trotz mehrmaliger Umkristallisation kein scharfer Schmelzpunkt erreicht werden.

Da bei der Entmethylierung von 29 mit einer Ringisomerisierung gerechnet werden mußte, war auch für diese Verbindung sicherzustellen, daß die CH_3 -Gruppe die Stellung C-6 einnimmt. Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von 40 waren die Signale im Bereich von 160 - 163 ppm eindeutig den sauerstofftragenden aromatischen quaternären C-Atomen im A-Ring zuzuordnen (Abb. 11, S. 27). Das Signal von C-9 zeigte wegen der $^2\text{J}_{\text{CH}}$ -Wechselwirkung mit H-8 im

Protonen-gekoppelten Spektrum die erwartete Dublett-Aufspaltung ($J = 3.8 \text{ Hz}$).



$\delta = \text{ppm bezogen auf TMS}$			
C-2	79.1	C-8	99.6
C-3	45.7	C-9	160.6
C-4	189.3	C-10	109.4
C-5	162.3	C-1'	139.0
C-6	112.7	C-2',6'	126.2
C-7	161.4	C-3',4',5'	128.7

$$J_{C_6,5-OH} = 3.6 \text{ Hz} \approx J_{C_9H_8} = 3.8 \text{ Hz}$$

$$J_{C_6,5-OH} = J_{C_{10},5-OH} = 4.6 \text{ Hz}$$

Abb. 11

^{13}C -NMR-Zuordnung von 40

Damit war die Lage der C-Methylgruppe am C-6 eindeutig bewiesen (siehe S. 17). Bei den Entmethylierungen (29 $\rightarrow$ 40 und 38 $\rightarrow$ 39) hatten somit keine Ring-Isomerisierungen stattgefunden. Das

(2,4-Dibenzyl-6-methoxy)-tolyl-3-(5,7-dihydroxy-6-methyl)-flavanonyl-8-phenylmethan 39 wurde schließlich durch katalytische Entbenzylierung in das racemische Melanervin (1) übergeführt. Das Reaktionsprodukt wurde aus Benzol/n-Hexan umkristallisiert und erreichte einen Schmelzpunkt von 182°C . Die MS-, IR- und NMR-Spektren der synthetischen Verbindung stimmten mit denen der natürlichen Verbindung vollkommen überein.

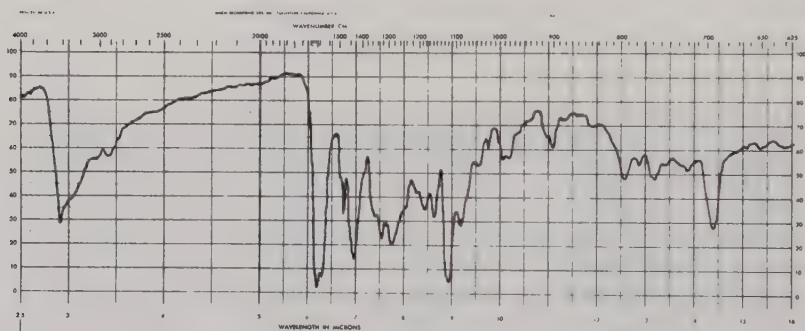


Abb. 12

IR-Spektrum von natürlichem Melanervin

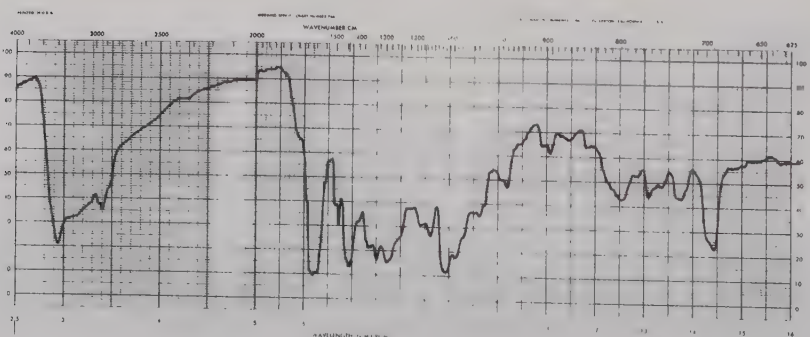


Abb. 13

IR-Spektrum von synthetischem Melanervin

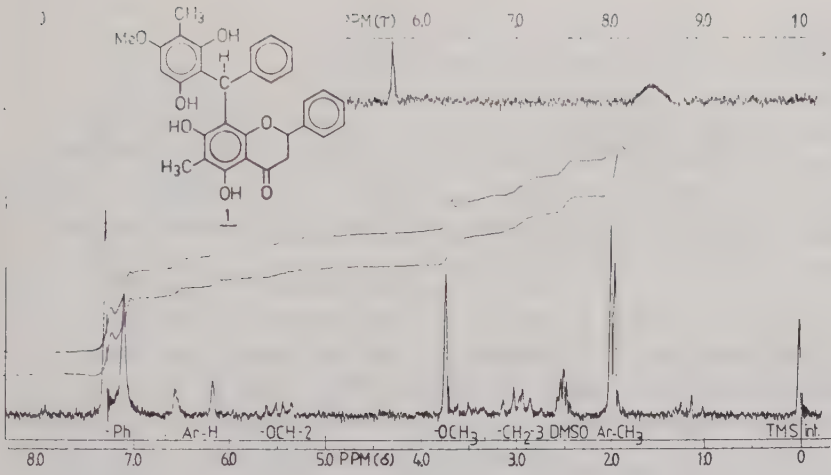


Abb. 14

¹H-NMR-Spektrum von natürlichem Melanervin

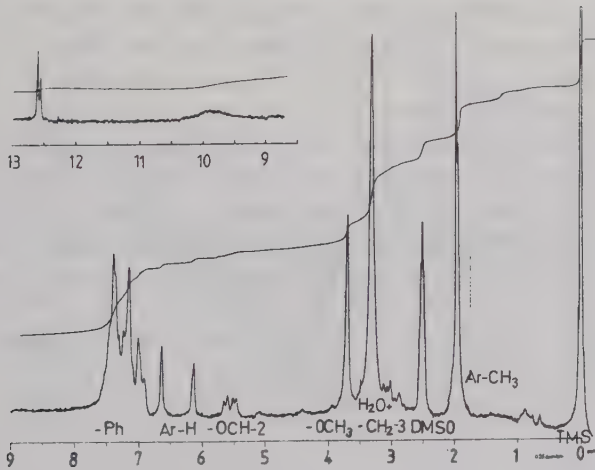


Abb. 15

¹H-NMR-Spektrum von synthetischem Melanervin

8. Beiträge zur Stereochemie von Melanervin

Die gelungene Synthese von racemischem Melanervin (1) eröffnete die Möglichkeit, auch die Synthese des optisch aktiven Melanervins zu versuchen und damit die absolute Konfiguration des natürlichen Melanervins festzulegen. Außerdem sollte es hiermit auch möglich sein, das evtl. Vorliegen von Rotationsisomeren genauer zu untersuchen.

Da die in der Natur vorkommenden linksdrehenden Flavanone 2S-Konfiguration ³⁵⁻³⁸⁾ haben, war bei Melanervin auf Grund seiner optischen Drehung von $[\alpha]_D^{25} = -4.8^\circ$ ebenfalls 2S-Konfiguration zu erwarten.

Zuerst untersuchten wir am zur Verfügung stehenden (-)Strobo-pinin ($[\alpha]_D^{25} = -44^\circ$, $c = 0.9$ in MeOH) durch CD-Messung, ob seine Konfiguration der 2S entspricht und unter den Bedingungen der Kondensation (40 $\rightarrow$ 39) verändert wird.

Wie bekannt, läßt sich das Vorzeichen des CD aus dem $n \rightarrow \pi^*$ Übergang eines ungesättigten Ketons durch die von SNATZKE modifizierte Oktantenregel ³⁹⁾ ableiten. Die Flavanone haben ein Arylketon-Chromophor, dessen $n \rightarrow \pi^*$ Übergang bei etwa 320 nm ⁴⁰⁾ liegt. Formal haben sie gleichzeitig je eine zum Carbonyl cisoide und transoide Doppelbindung. Bei nicht ebener Anordnung des Chromophors ergeben in der Regel die cis- und transoiden Enone das gleiche Vorzeichen des Cotton-Effektes, da cisoide Cyclohexanone einen positiven bzw. negativen CD zeigen, wenn die Doppelbindung in einem positiven bzw. negativen Oktanten liegt ⁴¹⁾.

Die transoiden Cyclohexenone gehorchen einer inversen Regel ⁴²⁾ (Abb. 16, S. 31).

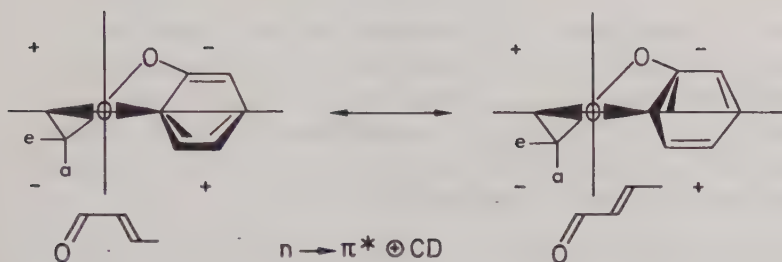


Abb. 16

Absolute Konformation eines Benzochromanons mit einem positiven Cotton-Effekt⁺)

Mit der zur Verfügung stehenden Probe von (-)Strobopinin wurde die CD-Messung in Dioxan durchgeführt und durch Zugabe von BF_3 überprüft, ob sich die Konfiguration in Gegenwart dieses Reagens ändern könnte (Abb. 17).

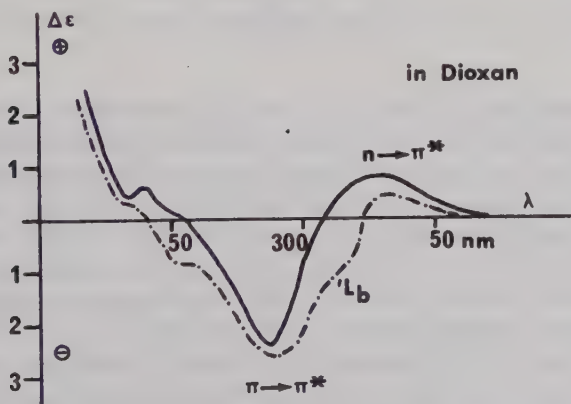


Abb. 17

CD-Spektrum von (-)Strobopinin — und nach Zugabe von BF_3OEt_2 ---

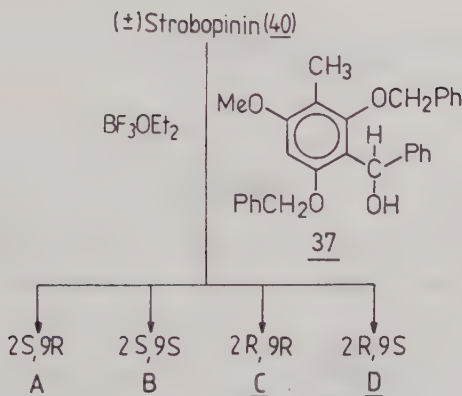
⁺) Da der Phenylrest bei Flavanonen in dieser Konformation äquatorial ist ⁴³⁾, sollte die Konfiguration am C-2 nach der Cahn-Ingold-Prelog-Regel ⁴⁴⁾ S sein.

Beide Kurven entsprechen denen von GAFFIELD für 2S-Flavanone erhaltenen Kurvenbildern ³⁸⁾. Die Vorzeichen der einzelnen aufeinander folgenden Cotton-Effekte haben in beiden Fällen die Reihenfolge (+), (-), (+). Die beobachteten Intensitätsänderungen der $n \rightarrow \pi^*$ und $\pi \rightarrow \pi^*$ Banden stammen nicht von einer eventuell erfolgten teilweisen Racemisierung, sondern von einer Umkehrung der 1L_b -Bande im A-Ring (+ $\rightarrow$ -).

Nach dem $\Delta\epsilon$ -Wert der $\pi \rightarrow \pi^*$ -Bande (288 nm) konnte die optische Reinheit unserer Probe abgeschätzt werden, obwohl es über die optische Aktivität von Strobopinin verschiedene Daten in der Literatur gibt. ERDTMANN ⁴⁵⁾ hatte im Jahre 1944 über ein Strobopinin mit dem optischen Drehwert von $[\alpha]_D = -60.5^\circ$ berichtet. Derselbe Wert wurde auch von LINDSTEDT UND MISIORY ³⁾ angegeben. Im Jahre 1956 isolierte ERDTMANN ⁴⁶⁾ Strobopinin in einer stärker links drehenden Form ($[\alpha]_D = -164^\circ$). Dieser Drehwert findet sich auch in den Veröffentlichungen von MATSUURA ⁴⁷⁾ und CHOPIN ⁴⁸⁾. GAFFIELD ³⁷⁾ hat das CD-Spektrum einer Probe von CHOPIN gemessen. Die CD-Daten wurden aber unter dem Namen von Strobopinin mit der 5,7-Dihydroxy-8-methyl-flavanon-Struktur veröffentlicht, ohne daß die optische Drehung angegeben wurde.

Wenn man annimmt, daß die von GAFFIELD ³⁷⁾ gemessene Probe tatsächlich einen $[\alpha]_D = -164^\circ$ Wert gehabt hat und die Struktur nur auf Grund eines Schreibfehlers (C-8- statt C-6-Methyl) falsch angegeben wurde, sollte unsere Probe eine 25%ige optische Reinheit haben.

Wie schon erwähnt wurde, sollte bei der Umsetzung von synthetischem Strobopinin (40) mit dem Carbinol (37) zu (2,4-Dibenzyl-oxy-6-methoxy)-tolyl-3-(5,7-dihydroxy-6-methyl)flavanonyl-8-phenylmethan (39) ein Gemisch von vier Verbindungen (A, B, C, D) entstanden sein, da das Ausgangsprodukt ein Racemat (2S/2R = 1) war.

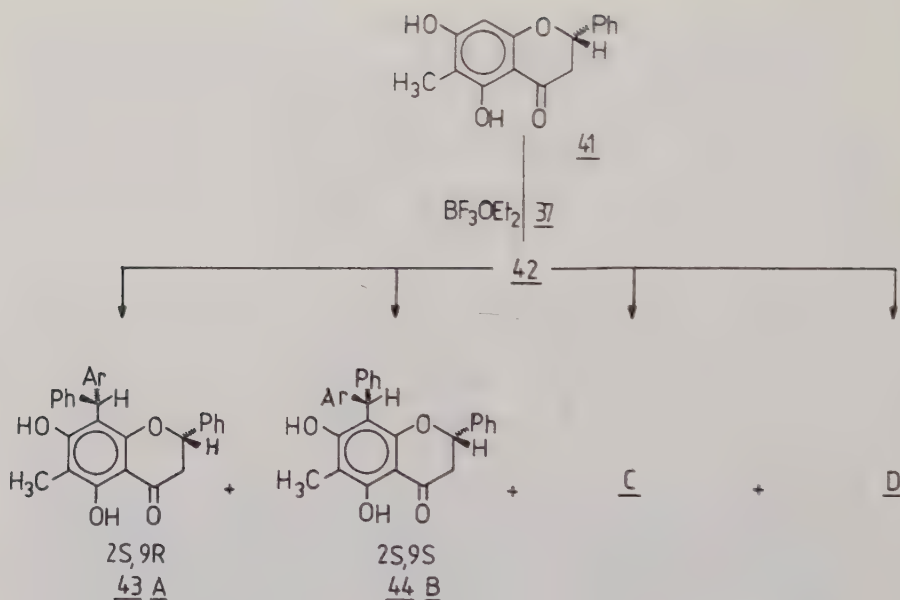


Geht man von (-)Strobopinin (41) aus, so müßte die Umwandlung nur zu A- und B-Isomeren führen. Wegen der asymmetrischen Induktion kann aber auch die Bildung von A oder B bevorzugt sein, denn für die zu erwartende Stereoselektivität (S) gilt folgende Gleichung:

$$S[\%] = \frac{A-B}{A+B} \cdot 100 \quad \text{wenn } A > B$$

Wenn die optische Reinheit des Ausgangsproduktes aber weniger als 100% beträgt, erwartet man wieder ein Gemisch aus vier Komponenten, diesmal aber mit A oder B als Hauptkomponenten.

Da unsere Probe (-)Strobopinin nur eine etwa 25%ige optische Reinheit hatte, war im besten Fall nur mit der letzten Möglichkeit zu rechnen.



Bei der chromatographischen Untersuchung des Kondensationsproduktes zeigte sich, daß das in mehreren Laufmitteln zunächst einheitlich erscheinende Produkt bei sehr niedriger Belastung der präparativen Kieselgel-DC-Platte und bei Benzol-Ethylacetat 97:3 als Fließmittel zwei voneinander etwas abgetrennte Zonen lieferte. Es wurden durch Elution mit Dichlormethan-Methanol 1:1 im Milligrammaßstab zwei Substanzen 1 und 3 erhalten, die nur wenig in den Schmelzpunkten differierten. Die Mutterlaugen der Kristallisation wurden zur Verbindung 2 vereinigt (Abb. 18, S. 35).

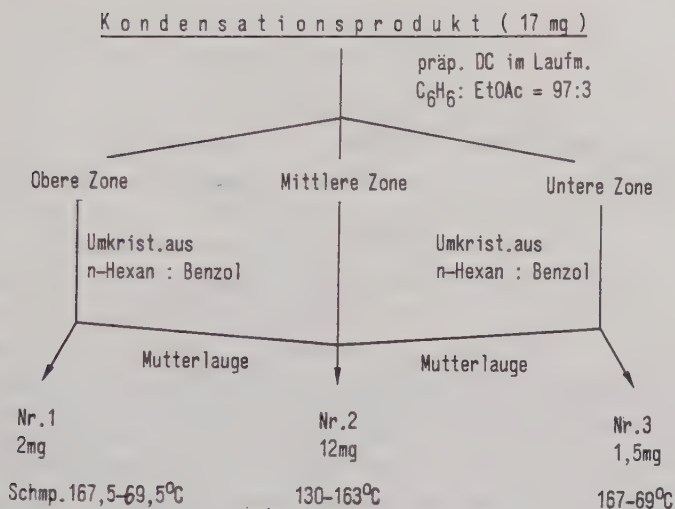
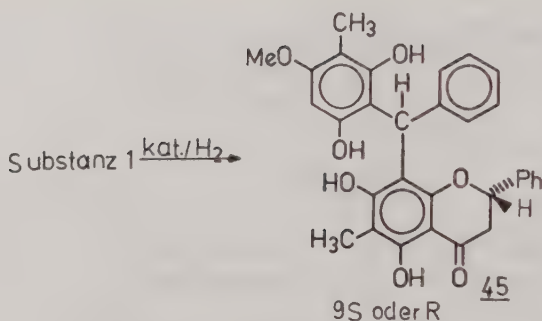


Abb. 18

Trennungsschema für die Diastereomeren des Melanervin-
dibenzylether

Die Substanz 1 wurde durch katylatische Hydrierung in eine Verbindung umgewandelt, die chromatographisch mit dem isolierten Melanervin übereinstimmte. Es sollte sich bei der synthetischen Verbindung um 2S/9R oder 9S (-)Melanervin handeln.



Die Identitätsprüfung der synthetischen Probe (CD-Spektrum siehe Abb. 22, S. 40) mit dem Naturstoff war im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr möglich, da das von SELIGMANN untersuchte natürliche Melanervin bereits zersetzt war⁺). Eine in unserem Arbeitskreis später nachisolierte Probe zeigte weder eine optische Drehung noch einen Cotton-Effekt. An einer Nachisolierung von Melanervin aus einer frisch gesammelten Droge von *Melaleuca quinquenervia* unter besonders schonenden Bedingungen wird gearbeitet.

Die CD-Spektren der getrennten Kondensationsprodukte 1, 2 und 3 (Abb. 20, S. 39) zeigten übereinstimmend zwei positive Cotton-Effekte um 343 und 315 nm und außerdem zwei negative Bande bei 292 und 238 nm. Im Vergleich zum CD des (-)Strobopins hatte die Intensität der Banden ($n \rightarrow \pi^*$, $^1L_b, \pi \rightarrow \pi^*$) besonders im Bereich der $\pi \rightarrow \pi^*$ Bande ($\Delta\epsilon_{295} = -2.73 \rightarrow \Delta\epsilon_{292} = -11.50$) durch den Einbau eines Biphenylrestes in das Molekül zugenommen. Dieser Effekt kann sowohl von dem stereospezifischen Einbau (S oder R) des C-9 Asymmetriezentrs als auch von der Wechselwirkung von drei aromatischen Chromophoren auf Grund der Rotationsbehinderungen um die C-8-9-Achse stammen. Der CD-Kurven-

⁺) Diese leichte Zersetzlichkeit wurde von uns auch bei dem synthetischen Produkt (40), besonders in Lösung beobachtet.

ablauf eines 2S-Flavanons wird durch die Einführung einer Benzylgruppe in ähnlicher Weise, aber ohne Intensitätsvergrößerung der $\pi \rightarrow \pi^*$ -Bande verändert (Abb. 21, S. 40)⁺⁾ .

Da man bei dem Kondensationsprodukt 42 eine Rotationsbehinderung um die C-8-9-Achse in Betracht ziehen kann, wird wahrscheinlich dasjenige Konformer bevorzugt, bei dem der Wasserstoff am C-9 mit dem A-Ring des Flavanons in einer Ebene und an der Seite des heterocyclischen Chromanonsauerstoffes liegt. Die Rotationsbarriere zwischen dem Flavanon-Körper und der Phenyl- sowie Aryl-Gruppe ist nämlich, wie durch ein Dreiding-Modell festgestellt werden kann, in diesem Konformer am niedrigsten. Die Bildungsmöglichkeit dieses neuen Asymmetriezentrums (C-9) ist in Abb. 19 veranschaulicht.

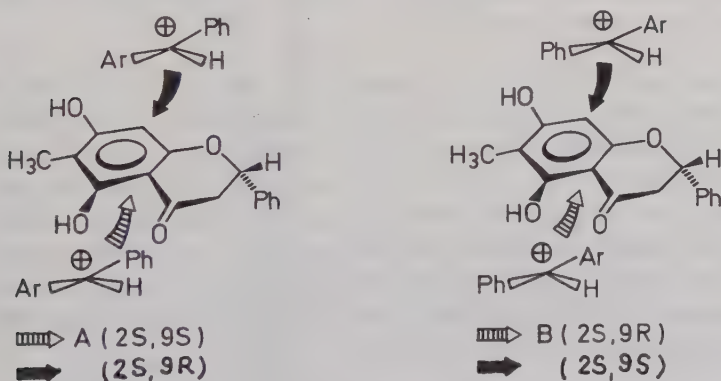


Abb. 19

Bildungsmöglichkeiten von 9S und 9R-Melanervin

⁺⁾ Für die Überlassung der CD-Aufnahmen von 46, 47, 48 sind wir Herrn Professor Dr.D.Hufford zu Dank verpflichtet.

Aus dem Modell des Flavanons der erwähnten Konformation (siehe Abb. 16, S. 31) geht hervor, daß das Flavanon mit der Seite, auf der sich die äquatorial stehende Phenylgruppe befindet, leichter an die freie Stelle des Carboniumions anlagern kann. Deshalb ist zu vermuten, daß ein Zusammenstoß mit dem Carboniumion in Richtung  leichter stattfindet, als in Richtung . Dementsprechend sollte der zum 9S oder 9R-Isomer führende Prozeß nur durch die Orientierung des Carboniumions (A oder B) bei der elektrophilen Substitution bevorzugt ist, kann man nur aus den Wechselwirkungen der raumfüllenden Gruppen (Ar, Ph, 2 CH-Ph) im Übergangszustand abschätzen. Aus den Dreiding-Modellen war nicht abzuleiten, welcher σ -Komplex energetisch begünstigt ist, obwohl die Ergebnisse der präparativen Auftrennung des Diastereomeren-Gemisches (A/B) gezeigt haben, daß beide Isomere nicht im gleichen prozentualen Verhältnis gebildet wurden.

Wie aus den CD-Aufnahmen zu sehen ist (Abb. 20, S.39), zeigen alle drei Fraktionen einen ähnlichen Kurvenablauf. Der Unterschied im $\Delta\epsilon$ -Wert ist aber bei den Substanzen 1 und 3 besonders im Bereich der $\pi \rightarrow \pi^*$ Bande deutlich. Dies kann seinen Grund in der gegensätzlichen Konfiguration am Chiralitätszentrum C-9 haben. Nach dem CD-Spektrum des Rohproduktes 2 kann man auch annehmen, daß es das Diastereomer 1 in höherer Konzentration enthält. Demnach wäre die Umsetzung 41 $\rightarrow$ 42 mit asymmetrischer Induktion erfolgt.

Um die Konfiguration der Diastereomeren am C-9 festzulegen sind daher noch weitere, vor allem spektroskopische Untersuchungen nötig.

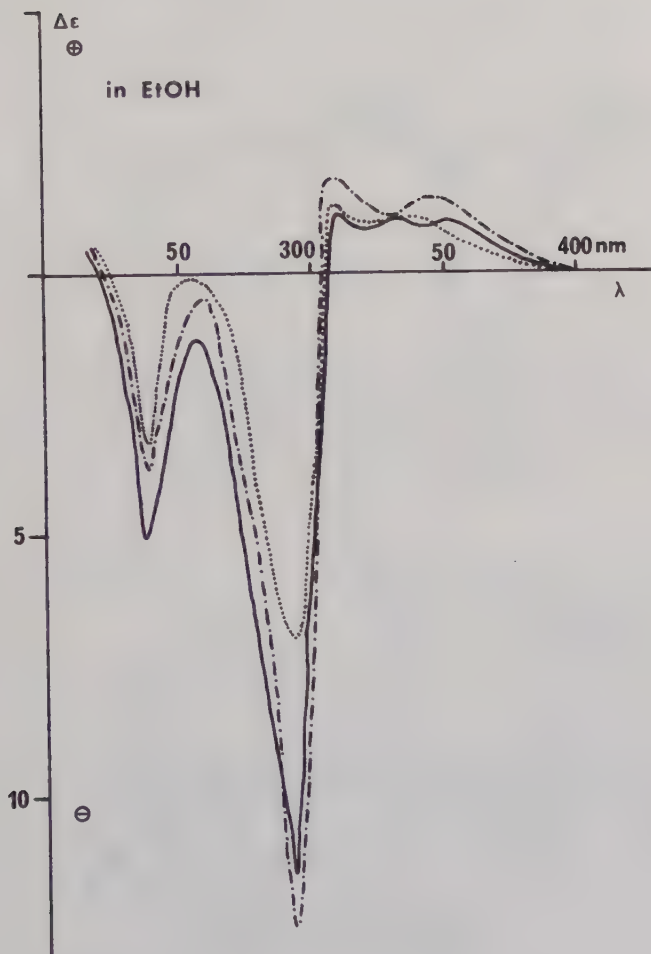


Abb. 20
CD-Spektren der Substanzen 1—·—·—, 2— und 3·····

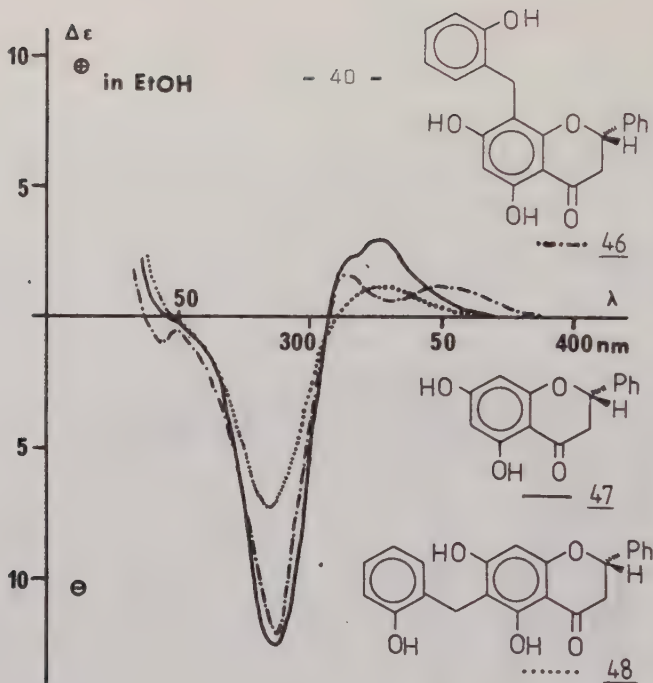


Abb. 21

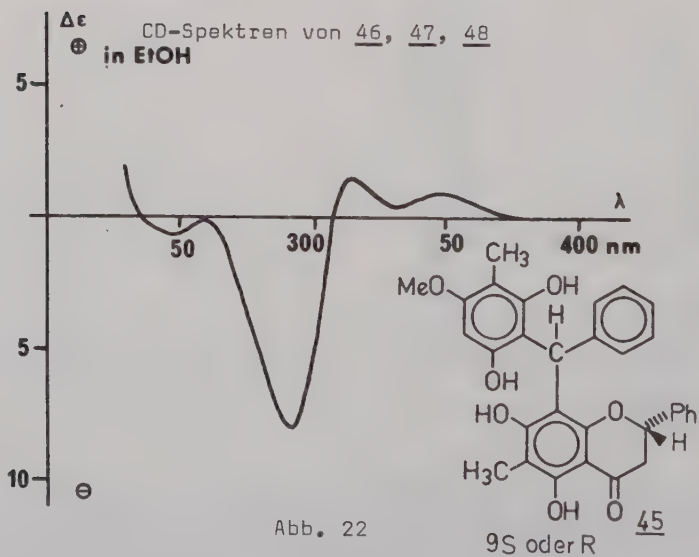


Abb. 22

CD-Spektrum des synthetischen linksdrehenden Melanervins

9. Isolierung und Strukturaufklärung von Neoflavonoiden aus dem
Kernholz von *Dalbergia melanoxylon* Guill. u. Perr.

9.1. Herkunft und Beschreibung der Droge

Dalbergia melanoxylon Guill. u. Perr. aus der Ordnung der Fabales ist ein kleiner Baum oder Strauch, der von Südafrika bis Äthiopien weit verbreitet ist ⁴⁹⁾. Seine Rinde ist hellgrau und weich. Die Fiederblätter sind aus 7 - 13 kurzgestielten Blättchen zusammengesetzt, die 0.4 - 8 cm lang sind, länglich bis eiförmig und wechselständig angeordnet. Die kleinen weißen bis zartrosa Schmetterlingsblüten wachsen in traubigen Blütenständen aus den Blattachseln. Die 4 cm langen Schoten sind flach und schmal. Sie enthalten 1 - 2 Samen. Das fast schwarze Kernholz wird von einem schmalen Ring gelblich weißen Splintholzes umgeben.



Abb. 23

Dalbergia melanoxylon, Zweige mit Blüten und Früchten
(80% der natürlichen Größe)

9.2. Bisher bekannte Inhaltsstoffe von *Dalbergia melanoxylon*

In früheren Arbeiten berichteten DONNELLY und Mitarb. 50-56) über die Isolierung und Strukturaufklärung von sechs verschiedenen Neoflavonoiden aus dem Holz von *Dalbergia melanoxylon*. Das bekannte Dalbergin wurde aus dem Splintholz isoliert. Die übrigen Verbindungen stammen aus dem Kernholz. Sie lassen sich in zwei Gruppen unterteilen. Zu den Dalberginen oder 4-Phenylcumarinen gehörten Dalbergin, Melannin und Melannein, zu den offenkettigen Dalbergionen S-4-Methoxy-dalbergion, S-4'-Hydroxy-4-methoxy-dalbergion und S-3'-Hydroxy-4,4'-dimethoxy-dalbergion (Formelbilder siehe S. 44). Als weiteren neuen Inhaltsstoff fanden sie ein Dihydrobenzofuranderivat, das (-)Melanoxin (Formelbild siehe S. 43).

9.3. Isolierung der Verbindungen I - IX

Da chromatographische Vorversuche gezeigt hatten, daß der Kernholzextrakt insgesamt mindestens dreizehn flavonoide Verbindungen enthielt, wurde versucht, auch noch die restlichen Flavonoide zu isolieren und aufzuklären.

Fein gepulvertes Kernholz von *Dalbergia melanoxylon* wurde zunächst durch Petrolethermazeration entfettet und anschließend während einer Woche erschöpfend mit Benzol extrahiert. Die Auftrennung des Benzolextraktes erfolgte durch Kieselgel-Säulenchromatographie unter Verwendung von lipophilen Lösungsmittelgemischen unterschiedlicher Zusammensetzung. Aus den einzelnen Fraktionen erhielten wir nach dem Umkristallisieren vier Verbindungen (I - IV) in reiner Form.

Die Ausbeuten und Schmelzpunkte dieser Substanzen waren:

I = 290 mg, Schmp. 116 - 117°C

II = 123 mg, Schmp. 211 - 212°C

III = 95 mg, Schmp. 52°C

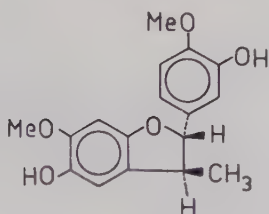
IV = 25 mg, Schmp. 107 - 108°C

Anschließend erfolgte eine Mazeration des Drogenrückstandes mit Ethylacetat. Die Verbindungen des Ethylacetatextraktes wurden ebenfalls mit Hilfe der Kieselgel-Säulenchromatographie aufgetrennt und isoliert (siehe Trennschema S. 45). Wir konnten fünf Verbindungen in kristalliner Form erhalten:

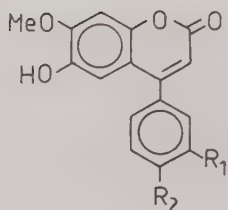
- V = 22 mg, Schmp. 229 - 230°C
VI = 22 mg, Schmp. 105°C
VII = 53 mg, Schmp. 223 - 224°C
VIII = 27 mg, Schmp. 173 - 174°C
IX = 150 mg, Schmp. 103 - 104°C

Obwohl keine Vergleichssubstanzen zur Verfügung standen, konnten wir durch spektroskopische Vergleiche und über den Schmelzpunkt sicherstellen, daß von den neun isolierten Verbindungen sieben mit den von DONNELLY aus der gleichen Droge isolierten Verbindungen identisch waren.

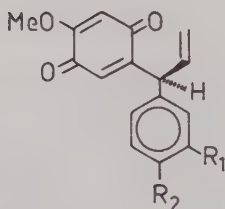
Bekannt waren demnach folgende Verbindungen:



(-) Melanoxin (IV)



$R_1 = R_2 = H$	Dalbergin (II)
$R_1 = H, R_2 = OH$	Melannin (VI)
$R_1 = OH, R_2 = OMe$	Melannein (VII)



$R_1 = R_2 = H$	S-4-Methoxy-dalbergion (I)
$R_1 = H, R_2 = OH$	S-4'-Hydroxy-4-methoxy-dalbergion(VIII)
$R_1 = OH, R_2 = OMe$	S-3'-Hydroxy-4,4'-dimethoxy-dalbergion (IX)

Somit blieben nur noch die Verbindungen III und V für die Strukturaufklärung.

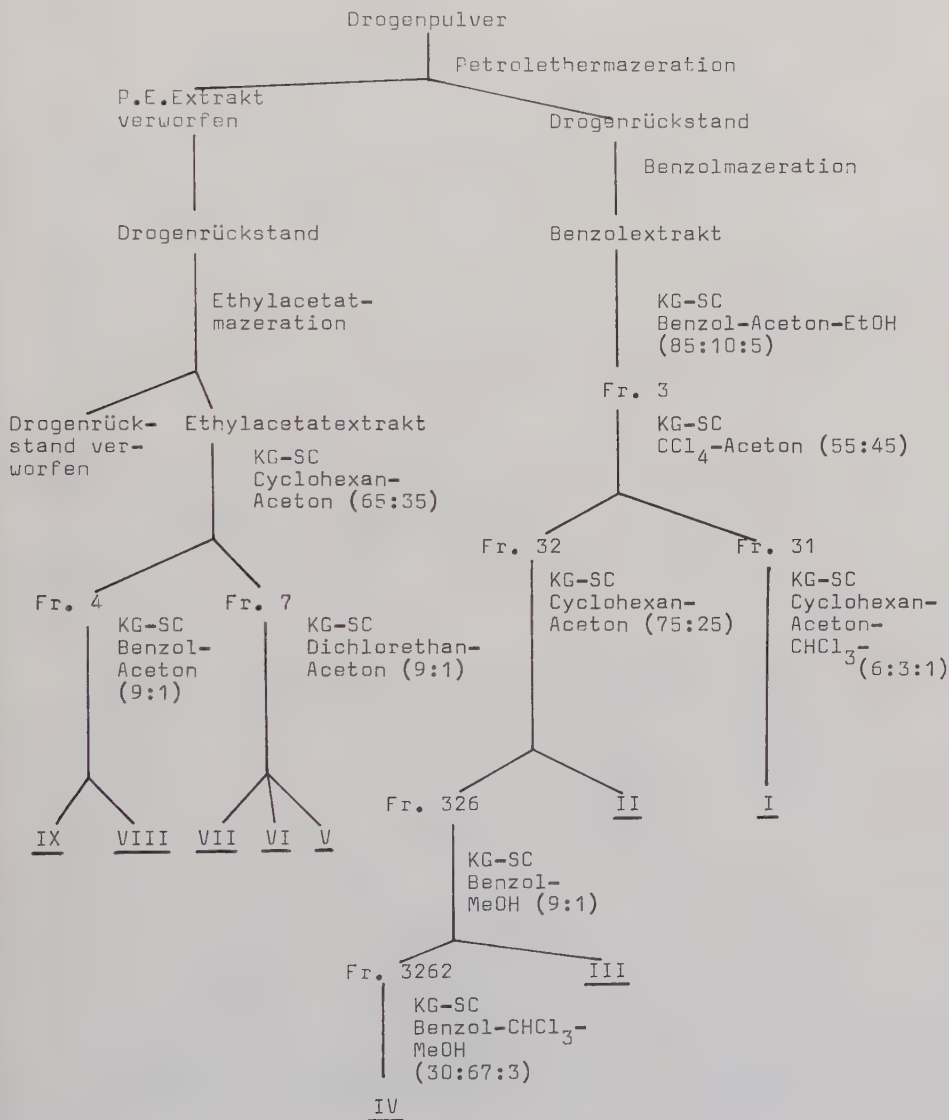


Abb. 24

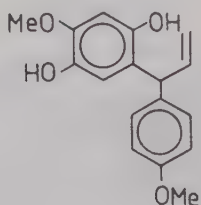
Isolierungsschema der Verbindungen I - IX

9.4. Strukturaufklärung der Verbindungen III und V

9.4.1. Verbindung III

Verbindung III wurde als gelbe amorphe Substanz vom Schmp. 52°C , $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{O}_4$ (M^+286) isoliert. Sie zeigte keine optische Drehung. Das UV-Maximum bei 290 nm war charakteristisch für einen substituierten Benzolring. Absorptionsbanden im IR-Spektrum bei 3476 cm^{-1} , 2840 cm^{-1} und 920 cm^{-1} zeigten das Vorhandensein von -OH, $-\text{OCH}_3$ -Gruppen und einer isolierten Doppelbindung. Das NMR-Spektrum in CDCl_3 zeigte Signale bei $\delta = 3.7\text{ ppm}$ (s, 3H, OCH_3), 3.78 ppm (s, 3H, OCH_3), $4.68 - 5.26\text{ ppm}$ (m, 3H, $-\text{CH} = \text{CH}_2$), 6.5 ppm (s, 1H, aromatisches Proton), 6.75 ppm (s, 1H, aromatisches Proton), 6.65 ppm (d, 2H, $J = 9\text{ Hz}$), 7.0 ppm (d, 2H, $J = 9\text{ Hz}$). Das Quartett für 4 Protonen im aromatischen Bereich war typisch für einen 1,4-disubstituierten Benzolring. Die Summenformel wie auch die obigen Daten deuten auf eine 3,3-Diarylpropenstruktur vom Typ der Dalbergichinole. Die leichte Oxidierbarkeit zum Chinon wies auf eine 1,4-Dihydroxy-benzol-gruppierung in der Struktur hin.

Demnach konnte man für die Verbindung die Struktur eines 3-(4"-Methoxyphenyl)-3-(2',5'-dihydroxy-4'-methoxyphenyl)-propens annehmen.



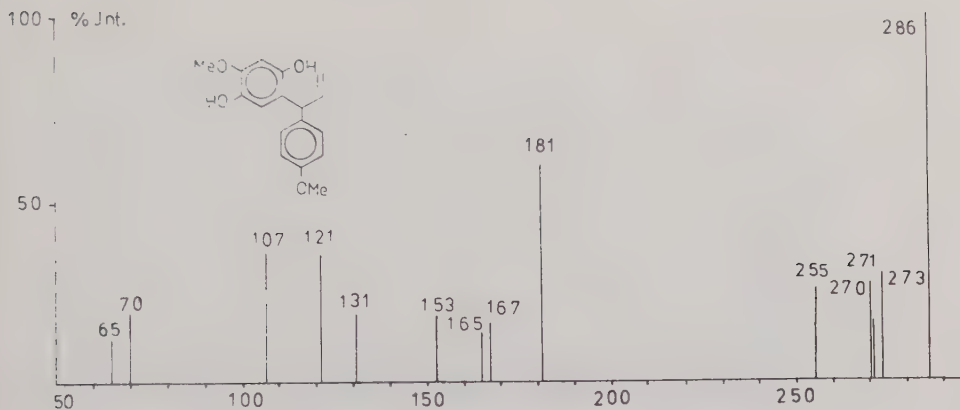


Abb. 25

Massenspektrum von 3-(4'-Methoxyphenyl)-2',5'-dihydroxy-4'-methoxyphenylpropen

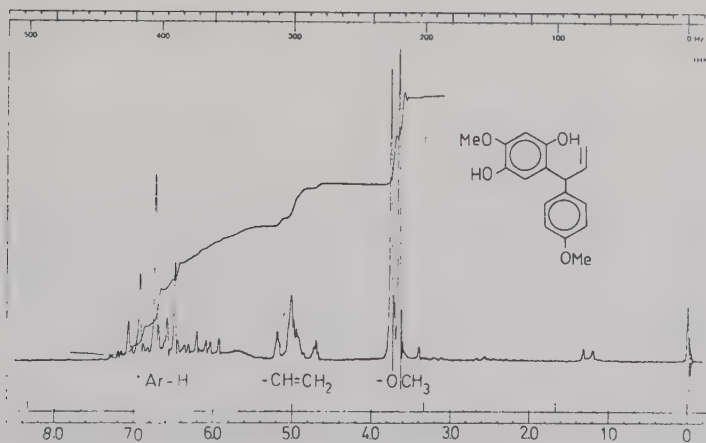


Abb. 26

^1H -NMR-Spektrum von 3-(4'-Methoxyphenyl)-3-(2',5'-dihydroxy-4'-methoxyphenyl)propen

9.4.2. Verbindung V

Die Verbindung V kristallisierte aus Dichlormethan in Form gelber Nadeln und schmolz bei 229 - 230°C. Das hochaufgelöste MS (M^+ 290,0723) und die Elementaranalyse ergaben die Summenformel $C_{15}H_{14}O_6$. Das UV-Spektrum mit den Maxima bei 270 nm, 290 nm und 365 nm sprach für das Vorliegen einer längeren Konjugationskette. Eine phenolische OH-Gruppe (3410 cm^{-1}) und eine α,β -ungesättigte CO-Gruppe (1640 cm^{-1}) waren aus dem IR-Spektrum ersichtlich. Die Verbindung gab eine Grünfärbung mit $FeCl_3$ -Lösung und sollte demnach eine chelierte phenolische OH-Gruppe enthalten. Das NMR-Spektrum in $DMF-d_6$ zeigte Signale für zwei Methoxy-Gruppen (3.95 ppm, 6H) und fünf aromatische Protonen (6.6 ppm - 7.4 ppm). Durch Acetylierung konnte ein Triacetat vom Schmp. 160°C, $C_{21}H_{20}O_9$ (M^+ 416) erhalten werden. Diese Daten und die ermittelten neun Doppelbindungsäquivalente zeigten, daß es sich bei dieser Verbindung um ein penta-oxygeniertes Benzophenon handeln mußte. Im aromatischen Bereich im NMR-Spektrum des Triacetates erschienen Signale für zwei Protonen als Singulets (7.05, 7.3 ppm). Die restlichen drei Protonen zeigten ein Kopplungsmuster erster Ordnung (7.25 d, $J = 9\text{ Hz}$; 7.5 d, $J = 2\text{ Hz}$; 7.7 dd, $J = 9\text{ Hz}$, 2 Hz). Dies deutete auf eine 1,3,4-Trisubstitution in einem der beiden Ringe. Die Singulets stammen von zwei paraorientierten Protonen in einem 1,2,4,5-tetra-substituierten Benzolring. Damit kommt dem Naturprodukt die Struktur eines 2,5,3'-Trihydroxy-4,4'-dimethoxy-benzophenons zu. Die massenspektrometrische Fragmentierung mit den Bruchstücken m/e 167 und m/e 151 steht in Einklang mit diesem Strukturvorschlag.

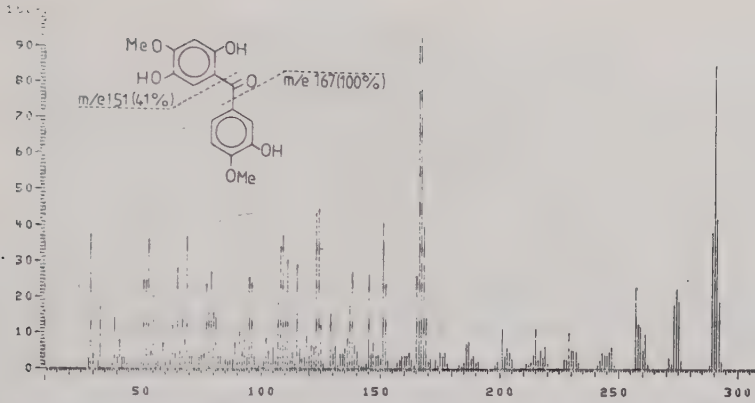


Abb. 27

Massenspektrum von 2,5,3'-Trihydroxy-4,4'-dimethoxy-benzophenon

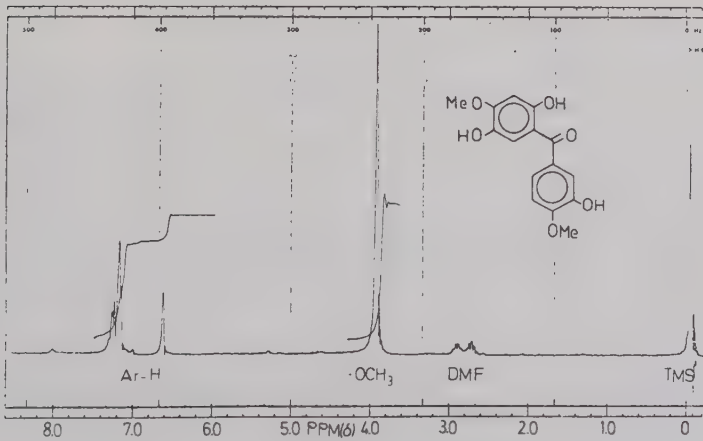


Abb. 28

¹H-NMR-Spektrum von 2,5,3'-Trihydroxy-4,4'-dimethoxy-benzophenon

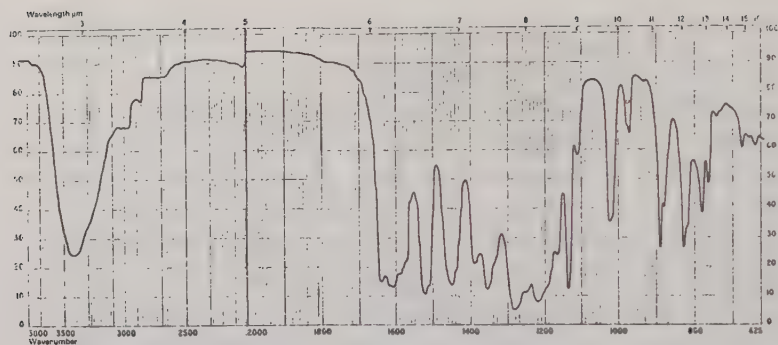


Abb. 29

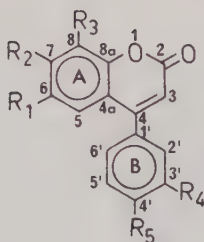
IR-Spektrum von 2,5,3'-Trihydroxy-4,4'-dimethoxy-benzophenon

Die Demethylverbindung 3(Phenyl)-3-(2',5'-dihydroxy-4'-methoxy)-propen oder Obtusachinol ist schon früher von GREGSON ⁵⁷⁾ aus *Dalbergia obtusa* und von JURD ⁵⁸⁾ aus *Dalbergia retusa* isoliert worden. Auch diese Verbindung war optisch nicht aktiv.

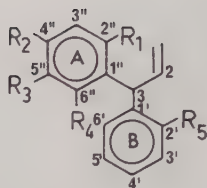
9.5. ¹³C-NMR-Spektroskopie von Neoflavonoiden

Während bereits über die ¹³C-NMR-Spektroskopie von Flavonoiden aus dem eigenen Arbeitskreis ⁵⁹⁻⁶¹⁾ von TERNAI und MARKHAM ⁶²⁻⁶⁴⁾ sowie von PELTER ⁶⁵⁾ und WENKERT ⁶⁶⁾ zahlreiche Untersuchungen existieren, sind die mit den Flavonoiden isomeren Neoflavonoide (4-Phenylcumarine) bisher nicht systematisch untersucht worden. Eine einzige entsprechende Untersuchung von PELTER ⁶⁵⁾ beschäftigt sich mit 7-OH-4-Phenylcumarin, seinem 7-O-Methylether und 7-O-Acetat.

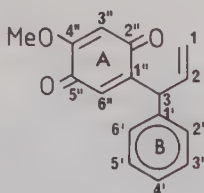
Für die vorliegende Studie standen uns 12 z.T. selbst isolierte Neoflavonoide mit unterschiedlichem Substitutionsmuster zur Verfügung.



- 1) $R_1 = R_4 = R_5 = H$, $R_2 = R_3 = OH$, 7,8-Dihydroxy-4-phenylcoumarin
- 2) $R_3 = R_4 = R_5 = H$, $R_1 = OH$, $R_2 = OMe$, 6-Hydroxy-7-methoxy-4-phenylcoumarin (= Dalbergin)
- 3) $R_1 = R_3 = R_5 = H$, $R_2 = OH$, $R_4 = OMe$, 7-Hydroxy-3'-methoxy-4-phenylcoumarin
- 4) $R_1 = R_3 = R_4 = H$, $R_2 = OH$, $R_5 = OMe$, 7-Hydroxy-4'-methoxy-4-phenylcoumarin
- 5) $R_3 = R_5 = H$, $R_1 = R_2 = OH$, $R_4 = OMe$, 6,7-Dihydroxy-3'-methoxy-4-phenylcoumarin
- 6) $R_3 = H$, $R_1 = R_4 = OH$, $R_2 = R_5 = OMe$, 6,3'-Dihydroxy-7,4'-dimethoxy-4-phenylcoumarin (= Melannein)
- 7) $R_1 = R_4 = R_5 = H$, $R_2 = R_3 = OMe$, 7,8-Dimethoxy-4-phenylcoumarin
- 8) $R_3 = R_5 = H$, $R_1 = R_4 = OEt$, $R_2 = OMe$, 7-Methoxy-6,3'-diethoxy-4-phenylcoumarin



- 9) $R_1 = R_5 = H$, $R_2 = R_3 = OMe$, $R_4 = OAc$, 3(6''-Acetoxy-4'',5''-dimethoxy-phenyl)-3-phenylpropen
- 10) $R_4 = H$, $R_1 = R_2 = OMe$, $R_3 = R_5 = OH$, 3(2'',4''-Dimethoxy-5''-hydroxy-phenyl)-3-(2'-hydroxy-phenyl)-propen (= Latifolin)
- 11) $R_4 = H$, $R_1 = R_2 = OMe$, $R_3 = R_5 = OAc$, 3(2'',4''-Dimethoxy-5''-acetoxy-phenyl)-3-(2'-acetoxy-phenyl)-propen (= Latifolin-diacetat)



12) 4''-Methoxy-dalbergion

Die Zuordnung der einzelnen Signale war durch die Aufnahme von off-resonance Spektren und durch die Verwendung der für aromatische Systeme angegebenen Inkremente ⁶⁷⁾ möglich. Das ¹³C-NMR-Spektrum des bisher am häufigsten isolierten Neoflavonoids, des Dalbergins (6-Hydroxy-7-methoxy-4-phenylcumarin), diente als Modell zur Interpretation bzw. Zuordnung der Signale. Die sechs Kohlenstoffatome des unsubstituierten Phenylrestes erscheinen bei $\delta = 135.3$ ppm (C-1'), 128.2 ppm (C-2', 6'), 128.7 ppm (C-3', 5') und 129.3 ppm (C-4'). Die Verschiebungen waren nicht sehr ver-

schieden von denen von Zimtsäureestern⁶⁸⁾. Die Zuordnungen für die Kohlenstoffatome im A-Ring konnten analog denen von Esculetin (6,7-Dihydroxy-cumarin)⁶⁹⁾ getroffen werden. Durch die Methylierung der 7-OH-Gruppe im Dalbergin werden die bei 151.9 ppm und 143.6 ppm liegenden C-7 und C-6-Signale gegenüber den entsprechenden Signalen von Esculetin um 1.3 und 0.4 ppm nach tieferem Feld verschoben, während das C-8-Signal um 2.7 ppm Hochfeld verschoben ist. Ein solches Verhalten wurde auch bei Guja-col beobachtet, bei dem wider Erwarten das ortho-oxygenierte Kohlenstoffsignal im Vergleich zum entsprechenden Signal von Brenzcatechin ebenfalls leicht nach tiefem Feld verschoben wurde⁷⁰⁾. Die übrigen Signale bei 149.1, 111.4, 112.9 ppm können analog zu Esculetin den C-8a, C-4a und C-5-Atomen zugeordnet werden. Das gleiche trifft auch für das C-2 und C-3 Atom zu. Bei dem Signal $\delta = 155.0$ ppm mußte es sich um das quaternäre Kohlenstoffatom C-4 handeln, wie durch ein off-resonance Spektrum gezeigt werden konnte. Es ist gegenüber dem C-4 von Esculetin (144.0 ppm) um etwa 10 ppm nach tieferem Feld verschoben. Das Signal für C-4 im 4-Methylesculetin erscheint im gleichen Bereich bei 153.0 ppm⁶⁹⁾.

Abgesehen von den 6 zusätzlichen aromatischen Kohlenstoffsignalen für den B-Ring besteht der Hauptunterschied in den ¹³C-NMR-Spektren von Cumarinen und 4-Phenylcumarinen in diesem bei ca. 155.0 ppm liegenden Signal für den quaternären Kohlenstoff (C-4).

Die getroffenen Zuordnungen, die für alle Verbindungen in Tabelle 1 (S.56) angegeben sind, führen zu folgenden allgemeinen Aussagen:

4-Phenylcumarine

- 1) Die Phenylsubstitution am C-4 des Cumarins hat keinen großen Einfluß auf das Signal des Carbonylkohlenstoffes, das bei ca. 160.0 ± 0.4 ppm liegt. Die C=O-Resonanz von Cumarinen liegt bei ca. 160.0 ppm^{65,71-73)}. Eine Unterscheidung von 4-Aryl bzw. Acyl-cumarinen und einfachen Cumarinen ist durch

die chemische Verschiebung des quaternären C-4 eindeutig zu treffen. Der Wert für dieses Signal liegt bei Cumarinen bei 143.3 ± 0.8 ppm, bei 4-Phenylcumarinen bei 155.0 ppm.

- 2) Die Signale für die Kohlenstoffatome C-2, C-3 und C-4 liegen bei 160.0 ± 0.4 ppm, 110.5 ± 1.3 ppm und 155.6 ± 0.3 ppm. Diese Signale werden nicht durch unterschiedliche Substitutionsmuster in den Ringen A und B beeinflusst. Im Falle eines aus *Pityrogramma calomelanos* isolierten 3,4-Dihydro-4-phenyl-derivates lag das Signal für das C-2 bei $\delta = 162.6$ ppm, während die C-3- und C-4-Werte wegen der fehlenden Doppelbindung bei 35.8 und 29.9 ppm erschienen ⁷⁴⁾.
- 3) Eine Substitutionsänderung im A-Ring beeinflusst die Signale im B-Ring nicht und umgekehrt. Analoge Beobachtungen wurden auch bei Flavonoiden ⁵⁹⁾ und Xanthonen ⁷⁵⁾ gemacht.
- 4) Methylierung einer OH-Gruppe in den Ringen A oder B führt zur Hochfeldverschiebung der Signale für die orthoständigen Kohlenstoffatome, während jenes für das sauerstofftragende C-Atom zu tiefem Feld verschoben wird. Im Falle einer ortho-Dihydroxy-Substitution führt dagegen eine Mono-O-Methylierung zu einer unterschiedlichen Tieffeldverschiebung der beiden oxygenierten C-Atomsignale. Bei einfachen Benzolderivaten war die gleiche Beobachtung gemacht worden ⁶⁷⁾.

3,3-Diarylprop-1-ene

Die Spektren der Diarylprop-1-ene sind durch das Fehlen eines Carbonylsignals bei $\delta = \text{ca. } 160$ ppm und durch das Signal für die vinylische Methylengruppe C-1 bei $\delta = 115.8 \pm 0.3$ ppm gekennzeichnet. Bei der einzigen zur Verfügung stehenden Diarylpropen-Verbindung mit einer p-Chinoid-Struktur, dem Dalbergion, findet man die beiden Carbonylresonanzen bei $\delta = 181.5$ und 185.8 ppm. Diese Werte liegen so weit im Tieffeldbereich, daß eine Unterscheidung zwischen diesen und dem C-2-Signal von 4-Phenylcumarinen keine Schwierigkeiten bereitet.

Die Signale für die C-Atome der Seitenkette im Latifolin erscheinen bei $\delta = 116.5$ ppm (C-1), 140.7 ppm (C-2) und 39.9 ppm (C-3). Bei einer Verbindung ohne 2'-OH-Gruppe, wie z.B. bei 10 wird das Signal von C-3 nach 47.3 ppm nach tieferem Feld hin verschoben. Dieser Effekt ist mit dem Wegfall des γ -Effektes zwischen H-3 und der Hydroxylgruppe erklärbar. Die Zuordnungen für Latifolin wurden durch ein off-resonance-Spektrum bestätigt.

Bei den mit 3,3-Diarylprop-1-enen isomeren 3,3-Diarylprop-2-enen war die Zuordnung einiger Signale wegen des Vorliegens von cis-trans-Isomerengemischen und des Auftretens von Doppelsignalen erschwert.

Frau Professor Dr. D.M.X. Donnelly, Universität Dublin, danken wir sehr herzlich für die Testsubstanzen.

T a b e l l e 1: ¹³C-NMR-Zuordnungen von Neoflavonoiden

4-Phenyl- cumarine	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-8a	C-4a	OMe	OEt
1) 7-OH, 8-OH	135.4	128.3	128.6	129.4	128.6	128.3	160.0	110.2	155.9	117.2	112.3	149.6	132.6	149.6	111.5		
2) 6-OH, 7-OMe	135.3	128.2	128.7	129.3	128.7	128.2	160.3	111.3	155.0	111.3	143.6	151.9	100.5	148.3	110.5	56.1	
3) 7-OH, 3'-OMe	136.6	113.9	159.5	115.1	120.5	129.8	160.0	110.3	155.6	128.0	113.1	161.6	102.7	155.2	110.8	55.3	
4) 7-OH, 4'-OMe	127.6	129.9	114.4	160.5	114.4	129.9	160.2	109.9	155.8	128.1	113.1	161.4	102.9	155.1	110.9	55.4	
5) 6-OH, 7-OMe, 3'-OMe	137.0	113.8	159.4	114.9	120.4	129.9	160.6	110.4	155.2	110.3	142.8	148.7	103.2	150.5	110.9	55.3	
6) 6-OH, 7-OMe, 3'-OH, 4'-OMe	127.8	110.8	146.6	148.9	115.5	119.5	160.3	112.6	154.9	110.6	143.4	148.4	100.5	151.8	111.2	56.1	
7) 7-OMe, 8-OMe	135.1	128.4	128.8	129.6	128.8	128.4	159.5	109.2	155.4	121.9	111.7	155.3	136.0	147.5	113.2	56.5(7) 56.8 60.8(8)	
8) 6-OEt, 7-OMe, 3'-OEt +)	114.2	158.9	116.1	120.4	130.0	160.1	109.5	154.9	111.5	144.5	145.0	100.9	149.7	110.7	56.3	14.5; 14.5 -CH ₃ 63.6; 64.6 -CH ₂	
3,3-Diaryl- prop-1-ene	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'	C-1	C-2	C-3	C-1"	C-2"	C-3"	C-4"	C-5"	C-6"	OMe	OAc
9) 4"-OMe, 5"-OMe, 6"-OAc	128.3	128.0	128.2	126.2	128.2	128.0	116.1	139.7	47.9	140.7	140.7	122.9	142.3	151.6	141.9	56.1	167.9-CO, 10.1-CH ₃
10) 2"-OMe, 4"-OMe, 5"-OH, 2'-OH	123.3	154.8	114.5	129.0	126.8	118.4	116.5	140.7	39.9	129.3	140.0	99.4	149.9	146.1	115.3	56.6 56.0	
11) 2"-OMe, 4"-OMe, 5"-OAc, 2'-OAc	132.3	150.0	122.6	127.3	129.0	123.0	116.1	139.2	40.3	125.7	148.4	97.8	154.8	134.8	121.5	56.1 56.0	168.9-CO, 20.6-CH ₃ 168.8-CO, 20.4-CH ₃
12) 4"-OMe-Dalbergion	137.7	128.3	128.0	126.5	128.0	128.3	117.2	140.0	46.9	149.7	185.8	107.7	158.5	181.5	131.1	56.1	

Lösungsmittel DMSO-d₆ (80°C)

+) Signal nicht beobachtet

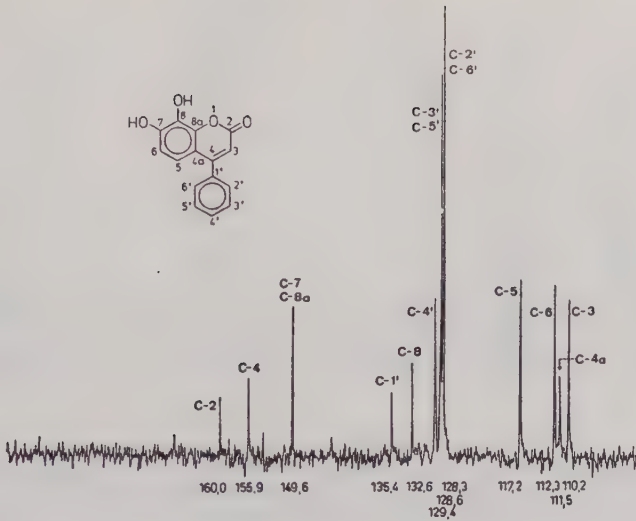


Abb. 30

^{13}C -NMR-Spektrum von 7,8-Dihydroxy-4-phenylcoumarin
(Protonen-breitbandenkoppelt)

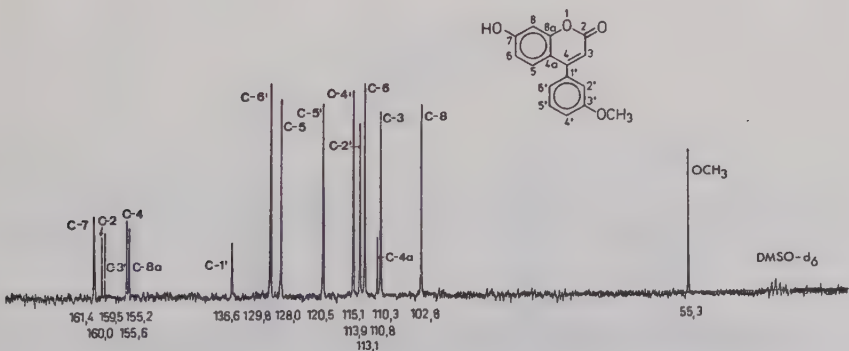


Abb. 31

^{13}C -NMR-Spektrum von 7-Hydroxy-3'-methoxy-4-phenylcoumarin
(Protonen-breitbandenkoppelt)

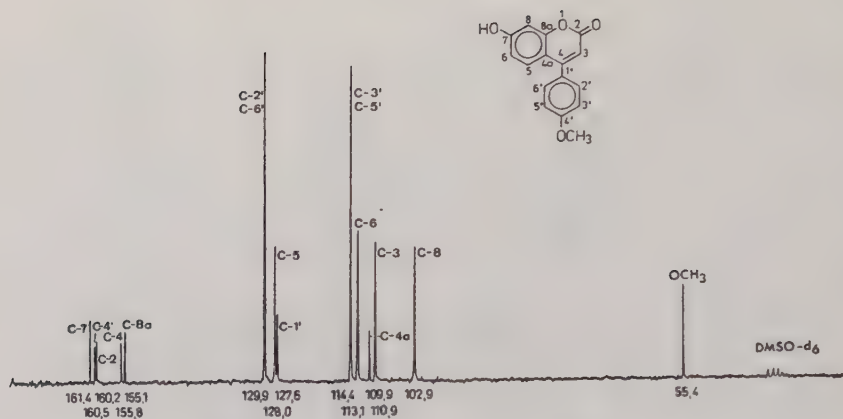


Abb. 32

¹³C-NMR-Spektrum von 7-Hydroxy-4'-methoxy-4-phenyl-cumarin
(Protonen-breitbandentkoppelt)

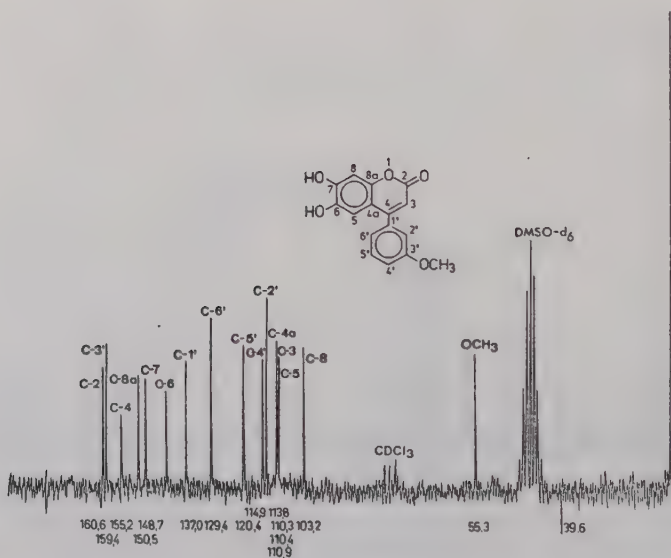


Abb. 33

¹³C-NMR-Spektrum von 6,7-Dihydroxy-3'-methoxy-4-phenyl-cumarin
(Protonen-breitbandentkoppelt)

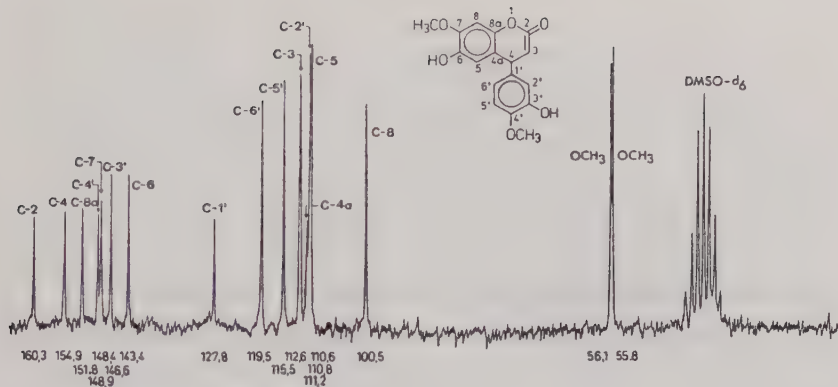


Abb. 34

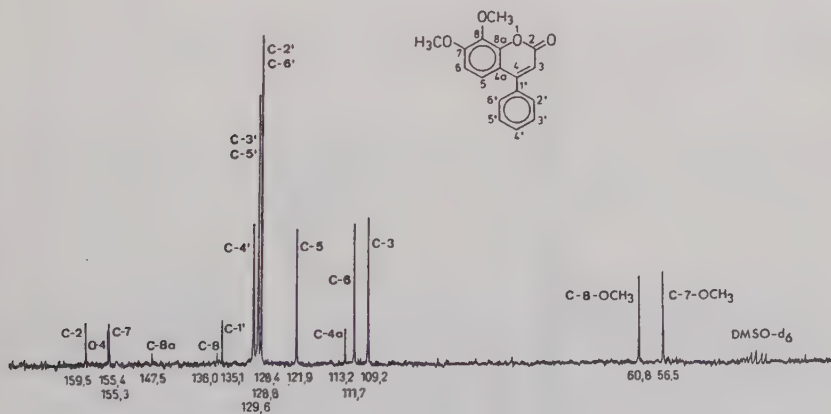
¹³C-NMR-Spektrum von 6,3'-Dihydroxy-7,4'-dimethoxy-4-phenylcumarin (Melannein) (Protonen-breitbandentkoppelt)

Abb. 35

¹³C-NMR-Spektrum von 7,8-Dimethoxy-4-phenylcumarin
(Protonen-breitbandentkoppelt)

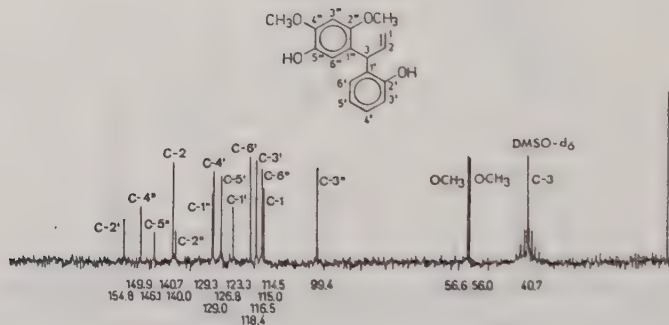


Abb. 36

¹³C-NMR-Spektrum von 3-(2'',4''-Dimethoxy-5''-hydroxy-phenyl)-3-(2'-hydroxy-phenyl)-propen (Latifolin) (Protonen-breitband-entkoppelt)

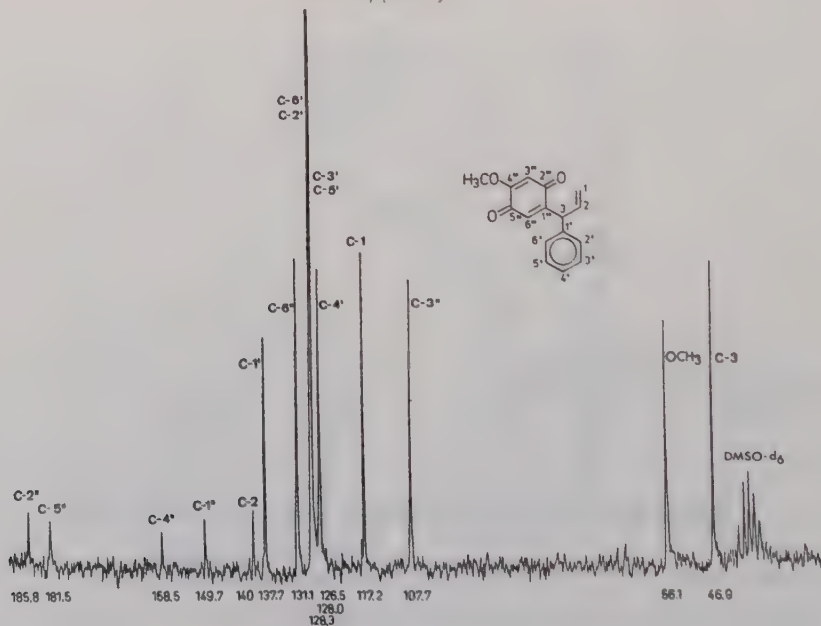


Abb. 37

¹³C-NMR-Spektrum von 4''-Methoxy-dalbergion (Protonen-breitbandentkoppelt)

Zusammenfassung

- 1) Zum Strukturbeweis des natürlich vorkommenden Melanervins, eines (2,4-Dihydroxy-6-methoxy-tolyl)-3-(5,7-dihydroxy-6-methyl)-flavanonyl-8-phenylmethans, wurde zunächst der Melanervinchalkonpentamethylether und anschließend auch racemisches Melanervin synthetisiert. Die synthetischen Produkte erwiesen sich nach Schmelzpunkt, IR-, NMR- und Massenspektroskopie mit dem natürlichen Melanervin identisch.
- 2) Die Synthese des Chalkonpentamethylethers gelang durch Kondensation von 2,4,6-Trimethoxy-3-methyl-diphenylcarbinol mit 7-Hydroxy-5-methoxy-6-methyl-flavanon in Gegenwart von BF_3 -Etherat in Dioxan-Lösung und nachfolgende Methylierung.
- 3) Zur Synthese des racemischen Melanervins wurde 2,6-Dibenzyl-oxy-4-methoxy-3-methyl-diphenylcarbinol mit synthetischem Strobopinin unter den gleichen Bedingungen kondensiert und das erhaltene (2,4-Dibenzyl-oxy-6-methoxy)-tolyl-3-(5,7-dihydroxy-6-methyl)-flavanonyl-8-phenylmethan katalytisch hydriert.

Das 2,6-Dibenzyl-oxy-4-methoxy-3-methyl-diphenylcarbinol wurde ausgehend von 2,4,6-Trihydroxy-3-methyl-benzophenon in 6 Zwischenstufen, die bisher nicht bekannt waren, aufgebaut.
- 4) Im Mikromaßstab konnte ausgehend von optisch aktivem (-)Strobopinin optisch aktives (-)Melanervin hergestellt werden.
- 5) Durch CD-Messungen wurde für dieses optisch aktive Melanervin eine absolute Konfiguration von 2S/9R oder 9S festgelegt.
- 6) Aus dem Kernholz von *Dalbergia melanoxylon* wurden neun Neoflavonoide isoliert und aufgeklärt. Während sieben Verbindungen in der Zwischenzeit auch von anderer Seite aus dem gleichen Pflanzenmaterial isoliert wurden, waren zwei noch nicht bekannt. Es handelte sich um die Verbindungen

2,5,3'-Trihydroxy-4,4'-dimethoxy-benzophenon und 3-(4"-Methoxyphenyl)-3-(2',5'-dihydroxy-4'-methoxy-phenyl)-propen.

Von den isolierten Verbindungen und 4 weiteren Neoflavonoiden anderer Herkunft wurden ^{13}C -NMR-Spektren aufgenommen und hieraus allgemeine Regeln für die chemische Verschiebung der Signale und damit für die Strukturaufklärung von Neoflavonoiden abgeleitet.

EXPERIMENTELLER TEIL

1. Allgemeine Untersuchungs- und Arbeitsmethoden

1.1. Dünnschichtchromatographie

1.1.1. Sorptionsmittel

Die präparative und analytische Dünnschichtchromatographie wurde mit selbstgestrichenen Glasplatten der Größe 10 x 20 cm durchgeführt. Die Platten wurden durch Aufstreichen einer wässrigen Kieselgelsuspension (Kieselgel HF₂₅₄₊₃₆₆, Typ 60, Fa. Merck) hergestellt. Sie waren nach Lufttrocknung gebrauchsfertig.

Bei Chromatographien, die hohe Trennleistungen verlangten verwendeten wir Kieselgel-60-Fertigplatten F₂₅₄, 20 x 20 cm der Fa. Merck.

1.1.2. Fließmittelsysteme

a) Für Syntheseprodukte:

Toluol-Ethylacetat (8:2, 9:1)

Benzin-Ether-Aceton (5:5:1)

Benzol-Aceton (9:1)

b) Für Neoflavonoide:

Benzol-Methanol (9:1)

Benzol-Chloroform-Methanol (30:67:3)

Benzol-Aceton-Ethanol (85:10:5)

Cyclohexan-Aceton (65:35; 75:25)

Cyclohexan-Aceton-Chloroform (6:3:1)

Tetrachlorkohlenstoff-Aceton (55:45)

Dichlorethan-Aceton (9:1)

1.1.3. Detektionsmittel

Die entwickelten Dünnschichtplatten wurden nach dem Trocknen unter dem UV-Licht betrachtet und anschließend mit einem

der folgenden Reagenzien besprüht:

- a) 1%ige methanolische Eisen-III-chloridlösung
- b) 50%ige Schwefelsäure, Erhitzen auf 160°C

1.2. Säulenchromatographie

Kieselgelsäulen

Kieselgel 60, Korngröße 0.063 - 0.2 mm der Fa. Merck wurde mit dem entsprechenden Elutionsmittel in die Säule eingeschlämmt. Die Tropfgeschwindigkeit betrug 12 - 15 Tropfen pro Minute bei einem Säulendurchmesser von 2 - 7 cm.

1.3. Physikalische Untersuchungen

1.3.1. Mikroanalysen

Die Bestimmungen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium des Instituts für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München durchgeführt.

1.3.2. Schmelzpunkte

Nach Trocknung der zu prüfenden Substanz in der Trocknepistole bei angepaßten Temperaturen über Diphosphorpentoxid bestimmten wir das Schmelzintervall mit der Mikroschmelzapparatur nach Kofler, Fa. C. Reichert, Austria. Die angegebenen Werte sind unkorrigiert.

1.3.3. ¹H-NMR-Spektren

Die Spektren wurden mit einem Varian A-60 A Kernresonanzspektrometer aufgenommen. Als Lösungsmittel für etwa 20 - 40 mg Substanz dienen Hexadeuterodimethylsulfoxid ((CD₃)₂SO) oder Deuteriochloroform (CDCl₃).

1.3.4. ¹³C-NMR-Spektren

Die protonenbreitbandentkoppelten ¹³C-NMR-Spektren wurden mit einem Kernresonanzspektrometer WP 80 der Fa. Bruker bei

80°C aufgenommen. Die Messungen erfolgten mit 4 - 15 mg Substanz in DMSO-d₆.

1.3.5. IR-Spektren

Die IR-Spektren wurden mit einem Beckman Spezialphotometer IR-8 aufgenommen. Einwaage: 1.0 - 1.5 mg auf 100 - 150 mg Kaliumbromid als 13 mm Ø Preßlinge präpariert.

1.3.6. UV-Spektren

Die Ultraviolett-Absorptionsspektren wurden mit einem automatisch registrierenden Spektralphotometer Beckman DK-2A in Methanol p.A. oder Ethanol p.A. aufgenommen. Die Einwaagen betrugen 0.5 - 0.6 mg auf 50 ml Lösungsmittel. Die Schichtdicke war 1 cm.

1.3.7. Massenspektren

Die Massenspektren wurden mit dem doppelfokussierenden Massenspektrometer MS 30 der Fa. AEI aufgenommen.

1.3.8. Optische Drehung

Die optische Drehung wurde im lichtelektronischen Polari-
meter der Fa. Carl Zeiss LEP A₂ gemessen. Die Konzentration der jeweiligen Probe betrug etwa 1% in Pyridin oder Chloroform.

1.3.9. CD-Messungen

Die CD-Spektren wurden mit einem Jobin Yvon Dichrograph aufgenommen. Die Konzentration der jeweiligen Probe betrug etwa $1 - 2 \times 10^{-4}$ mol/l.

Die Arbeiten über Dalbergia melanoxylon wurden am Institut für Organische Chemie der Universität Bloemfontein/Südafrika durchgeführt.

1.4. Chemische Arbeitsmethoden

1.4.1. Acetylierungen

Die Substanzen wurden zuerst getrocknet und anschließend in der 10-fachen Menge einer Mischung von Essigsäureanhydrid und trockenem Pyridin (1:1) ca. 12 Std. bei Raumtemperatur stehen gelassen. Danach wurde das Reaktionsgemisch in die 10-fache Menge Eiswasser eingerührt. Nach Absetzen des flockigen weißen Niederschlages wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Exsiccator getrocknet.

1.4.2. Methylierungen

Die getrocknete Substanz wurde in der jeweils angegebenen Menge wasserfreien Acetons p.A. gelöst. Nach Zutropfen von frisch destilliertem Dimethylsulfat und geglühtem Kaliumcarbonat wurde unter Rühren solange am Rückfluß erhitzt, bis chromatographisch alles umgesetzt war. Dann wurde die heiße Lösung von den Salzen abfiltriert und der Rückstand mit Aceton nachgewaschen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels verblieb ein Öl, welches mit konz. Ammoniak zur Trockne gebracht wurde. Das amorph ausgefallene Produkt wurde umkristallisiert.

1.4.3. Benzylisierung

Die Substanz wurde in der jeweils angegebenen Menge von Aceton, das über Calciumchlorid vorgetrocknet und über Diphosphorpentoxid destilliert wurde, gelöst. Nach Zugabe von geglühtem Kaliumcarbonat und Benzylchlorid, das über eine Säule von frisch geglühtem Kaliumcarbonat getropft worden war und etwas frisch getrockneten Kaliumjodids wurde solange unter Rückfluß erhitzt, bis chromatographisch das gewünschte Produkt nachgewiesen werden konnte. Anschließend wurde von den Salzen abfiltriert und gründlich mit Aceton nachgewaschen. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der

Ölige Rückstand zur Entfernung Überschüssigen Benzylchlorids mit Petrolether digeriert. Die Substanz wurde umkristallisiert.

2. Synthese von 6,8-Bis-diphenylmethyl-naringenin, 6-Diphenylmethyl-naringenin und 8-Diphenylmethyl-naringenin

2.1. Benzhydrol

3.1 g Benzophenon wurden in 60 ml Methanol p.A. gelöst. Unter Rühren bei Zimmertemperatur gab man während einer Stunde 0.96 g NaBH_4 in kleinen Mengen hinzu. Nach 1 1/2 Stdn. war die Reaktion beendet. Überschüssiges NaBH_4 wurde durch Zugabe von Wasser zerstört, bis sich kein Wasserstoff mehr entwickelte. Anschließend wurde mit Essigsäure neutralisiert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Der kristalline Niederschlag wurde aus heißem Ethanol umkristallisiert. Schmp. 65°C (Lit. ⁷⁶) Schmp. 65°C).

Die Ausbeute betrug 3.03 g = 98% d.Th.

DC: Besprühen mit 50%iger Schwefelsäure gelb.

2.2. 6,8-Bis-diphenylmethyl-naringenin, 6-Diphenylmethyl-naringenin und 8-Diphenylmethyl-naringenin

Zu einer Lösung von 0.8704 g (3.2 mM) Naringenin und 0.5888 g (3.2 mM) Benzhydrol in 50 ml wasserfreiem Dioxan p.A. fügte man unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß bei Zimmertemperatur 5 ml BF_3 -Etherat hinzu. Nach 1/2 Stde. war die Reaktion beendet. Die Lösung wurde mit 50 ml Ether verdünnt und 5mal mit je 20 ml Wasser ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 wurde die organische Phase eingeeengt. Das Reaktionsgemisch wurde auf einer Kieselgelsäule im Fließmittel Toluol-Ethylacetat (8:2) aufgetrennt. Man erhielt zwei dünnschichtchromatographisch einheitliche Verbindungen. Die eine Verbindung war 6,8-Bis-diphenylmethyl-naringenin. Die zweite Verbindung erwies sich als ein Gemisch von 6-Diphenylmethyl-naringenin und 8-Diphenylmethyl-naringenin, das nicht weiter aufgetrennt wurde.

6,8-Bis-diphenylmethyl-naringenin

Ausbeute: 0.3638 g = 24.9% d.Th.

DC: $R_f = 0.65$ (Kieselgel, Toluol-Ethylacetat (8:2))

NMR: (CDCl_3 , TMS int.)

$\delta = 2.74 - 2.97$ ppm (m, 2H, CH_2-3); 5.32 (dd, 1H, $J = 5$ u.
12 Hz, 1H, H-2); 6.12 (s, 2H, CH-Ph); 6.38, 6.96 (s,
2H, H-3', H-5'); 7.14 - 7.48 (m, 22H, Ph, H-2', H-6');

Gemisch von 6-Diphenylmethyl-naringenin und 8-Diphenylmethyl-naringenin

Ausbeute: 0.7352 g = 50.4%

DC: $R_f = 0.52$ (Kieselgel, Toluol-Ethylacetat (8:2))

MS: ST 200° , PT 180° , 70eV, R 1000/4KV, m/e (rel.Int.)

604 $\text{M}^+(100)$, 485(12), 484(19), 456(10), 455(23),
182(12), 181(19), 179(11), 178(16), 168(19), 167(79), 166(19),
165(57), 152(28), 121(11), 120(31), 119(11), 115(11), 107(12),
105(31), 94(35), 91(35), 78(52), 77(40), 76(13), 69(12), 65(28),
63(24), 52(24), 51(43), 49(31);

3. Kondensation eines Gemisches von Strobopinin und Kryptostrobin
mit Benzhydrol

Man löste 7 mg (0.025 mM) eines Strobopinin-Kryptostrobin-Gemisches und 4.6 mg (0.025 mM) Benzhydrol in 3 ml wasserfreiem Dioxan. Bei Zimmertemperatur tropfte man unter Rühren eine Lösung von 0.02 ml BF_3 -Etherat in 1 ml Dioxan hinzu. Nach einer Stunde wurde das Gemisch mit 10 ml Ether verdünnt und mit Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde getrocknet und eingengt.

Ausbeute: 6 mg = 54.5%

DC: $R_f = 0.49$ (Kieselgel, Benzin-Ether-Aceton (5:5:1))

MS: ST 200° , PT 120° , 70 eV, R 1000/4KV, m/e (rel.Int.)

436 $\text{M}^+(44)$, 358(100), 357(99), 271(12), 270(22), 254(13),
253(30), 183(25), 182(35), 181(15), 91(17), 83(11), 43(18);

NMR: (CDCl_3 , TMS int.)

δ = 2.11 ppm (s, 3H, CH_3 -6 bzw. 8); 2.82 - 3.27 (m, 2H, CH_2 -3); 5.40 (dd, 1H, J = 5 u. 12 Hz, H-2); 6.37 (s, 1H, CH-Ph); 6.80 (s, 1H, H-6 bzw. H-8); 7.11 - 7.59 (m, 15H, Ph); 13.38 (s, 1H, OH-5); 17.77 (s, 1H, OH-7);

4. Synthese von 6-Hydroxy-3-methyl-2,4-dimethoxy-benzophenon

4.1. 4-Benzoyloxy-2,6-dimethoxy-toluol

168 mg (= 1 mM) 4-Hydroxy-2,6-dimethoxy-toluol wurden in 2 ml wasserfreiem Pyridin gelöst und nach Zugabe von 170.4 mg (= 1.2 mM) frisch destillierten Benzoylchlorids über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde ein Stückchen Eis hinzugefügt und das Pyridin mit Toluol abdestilliert. Das Produkt kristallisierte in langen Nadeln aus Methanol. Der Schmelzpunkt war 88°C .

Ausbeute: 266 mg = 98% d.Th.

4.2. 6-Hydroxy-3-methyl-2,4-dimethoxy-benzophenon

136 mg (= 0.5 mM) 4-Benzoyloxy-2,6-dimethoxy-toluol wurde in 10 ml frisch destilliertem Nitrobenzol gelöst, bei Zimmertemperatur mit 0.082 ml (= 0.75 mM) Titan-tetrachlorid versetzt und über Nacht gerührt. Die dunkelrot gefärbte Lösung wurde auf Wasser gegossen und mit Chloroform extrahiert. Nach dem Einengen wurde der Chloroformextrakt einer Wasserdampfdestillation zur Entfernung des Nitrobenzols unterzogen. Das Reaktionsprodukt wurde über Kieselgelplatten im Laufmittel Toluol-Ethylacetat (9:1) gereinigt.

Kristalle aus Ethanol, Schmp. 103°C , Schmp. Lit.²⁵⁾ 104°C .

Ausbeute: 13.6 mg = 10% d.Th.

5. Synthese von Melanervinchalkonpentamethylether

5.1. Synthese von 2,4,6-Trimethoxy-3-methyl-diphenylcarbinol

5.1.1. C-Methylphloroglucin ²⁷⁾

20 g Zinkstaub, 3 g Quecksilber(II)chlorid, 1.5 ml Salzsäure und 38 ml Wasser wurden 10 Min. stark gerührt. Anschließend gab man unter weiterem Rühren 25 ml Salzsäure und 15 ml Wasser dazu. Zu dieser Lösung tropfte man 3.5 g Phloroglucinaldehyd in 40 ml Methanol. Das Gemisch wurde 50 Min. auf dem Wasserbad erwärmt, dann filtriert und mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Die Ethylacetatphase wurde eingeeengt, der Rückstand wegen seiner leichten Zersetzlichkeit sofort weiter verarbeitet.

Schmp. 209 - 216°C (Lit. ²⁸⁾ Schmp. 213 - 215°C)

Ausbeute: 1.8 g = 56.6% d.Th.

5.1.2. 2,4,6-Trihydroxy-3-methylbenzophenon

1.5 ml frisch destilliertes und über Calciumchlorid getrocknetes Benzonitril, 1.5 g C-Methylphloroglucin, 2 g frisch geschmolzenes und pulverisiertes Zinkchlorid wurden in 500 ml wasserfreiem Ether gelöst. Unter Eiskühlung und Rühren wurde in diese Lösung 6 Stdn. lang Chlorwasserstoff eingeleitet. Es schied sich ein festes gelbes Reaktionsprodukt ab. Das Gemisch wurde 48 Stdn. im Kühlschrank aufbewahrt. Dann wurde erneut 4 Stdn. Chlorwasserstoff eingeleitet und nach weiteren 48 Stdn. das Ketimin-hydrochlorid abfiltriert. Die Hydrolyse zum Benzophenon erfolgte durch 3stündiges Kochen am Rückfluß mit 100 ml Wasser. Es wurde mit Chloroform ausgeschüttelt, getrocknet und abrotiert. Nach dem Umkristallisieren aus Toluol erhielt man das Benzophenon in gelben Plättchen vom Schmelzpunkt 143°C (Lit. ²⁸⁾ 139 - 140°C)

Ausbeute: 0.7 g = 26.8% d.Th.

5.1.3. 2,4,6-Trimethoxy-3-methylbenzophenon

1 g 2,4,6-Trihydroxy-3-methylbenzophenon, 6 g frisch ge-
glühtes Kaliumcarbonat und 1.5 ml Dimethylsulfat wurden in
200 ml trockenem Aceton 8 Stdn. unter Rühren und Rückfluß
erhitzt. Die Lösung wurde filtriert, der Rückstand mit
heißem Aceton nachgewaschen. Nach Abdampfen des Lösungs-
mittels wurde unter Zugabe von konzentrierter Ammoniaklö-
sung zur Trockne einrotiert. Die Kristallisation aus Ethanol/
Methanol (1:1) ergab weiße Kristalle.
Schmp. 98°C (Lit. ²⁵) $96 - 97^{\circ}\text{C}$
Ausbeute: 1.17 g = 100% d.Th.

5.1.4. 2,4,6-Trimethoxy-3-methyl-diphenylcarbinol

20 mg Lithiumaluminiumhydrid wurden in 30 ml trockenem
Ether vorgelegt. Dazu tropfte man langsam eine Lösung von
100 mg 2,4,6-Trimethoxy-3-methyl-benzophenon in Ether. Bei
Zimmertemperatur wurde 1/2 Stde. gerührt. Dann gab man ca.
20 ml Ethylacetat hinzu und vorsichtig ca. 20 ml Wasser bis
die Wasserstoffentwicklung beendet war. Mit Essigsäure wurde
auf pH 4 angesäuert und mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Die
Ethylacetatphase wurde mit Wasser gewaschen, mit Natrium-
sulfat getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Durch Kri-
stallisation aus einer kleinen Menge Aceton erhielt man
feine weiße Nadeln.

Schmp. 94°C

Ausbeute: 100 mg = 100% d.Th.

DC: $R_f = 0.26$ (Kieselgel, Toluol-Ethylacetat (95:5))

Besprühen mit 50%iger H_2SO_4 intensive Gelbfärbung

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_4$	288.33	Ber. C	70.81%	H	6.99%
		Gef. C	70.74%	H	6.94%

IR: (KBr) $\tilde{\nu} = 3585 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 2940(CH), 1580, 1480, 1460(Ar),
695(Ar);

NMR: (CDCl_3 , TMS int.)

δ = 2.10 ppm (s, 3H, CH_3Ar); 3.48, 3.75, 3.85 (s, 9H, OCH_3); 4.07 (d, J = 11 Hz, 1H, OH); 6.20 (d, J = 11 Hz, 1H, CH); 6.36 (s, 1H, H-5); 7.18 - 7.49 (m, 5H, Ph);

MS: ST 150° , PT 60° , 70 eV, R 1000/4 KV, m/e (rel.Int.)

288 M^+ (43), 270(28), 212(14), 211(100), 209(25), 195(17), 193(38), 106(22), 105(62), 91(90), 81(20), 79(14), 78(16), 77(71), 51(33), 43(19);

5.2. Synthese von 7-Hydroxy-5-methoxy-6-methylflavanon ²⁹⁾

5.2.1. C-Methylphloracetophenon ³⁰⁾

6 g Phloracetophenon und 12 ml Methyljodid wurden in 20 ml Methanol p.A. am Rückfluß erhitzt. Während 3stündiger Reaktionszeit tropfte man 20 ml 10%ige methanolische Kalilauge und weitere 6 ml Methyljodid zu. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand in 100 ml 10%ige Salzsäure aufgenommen und mit 300 ml Ether ausgeschüttelt. Die Etherphase wurde aufeinanderfolgend mit 60 ml 7%iger wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und 4mal mit je 60 ml 7%iger wässriger Natriumcarbonatlösung extrahiert. Aus dem dritten und vierten Extrakt fiel nach Ansäuern mit Salzsäure das gewünschte Produkt aus. Da es chromatographisch rein und mit einer Vergleichssubstanz identisch war, wurde wegen der leichten Zersetzlichkeit auf eine Kristallisation verzichtet.

Schmelzpunkt $203 - 206^\circ\text{C}$ (Lit. ³⁰⁾ Schmp. $205 - 206^\circ\text{C}$)

Ausbeute: 2 g = 30.5% d.Th.

5.2.2. 2,4-Dibenzoyloxy-6-hydroxy-5-methyl-acetophenon ³¹⁾

Eine Lösung von 12 g C-Methylphloracetophenon, 16 ml (= 2 Mol) Benzylbromid und 45 g Kaliumcarbonat in 200 ml kochendem Aceton wurden am Rückfluß 8 Std. lang gerührt. Das Kaliumcarbonat wurde abfiltriert und mit heißem Aceton nachgewaschen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der ölige Rück-

stand einmal mit heißem Petrolether digeriert, um überschüssiges Benzylbromid zu entfernen. Durch Kristallisation aus Methanol erhielt man weiße Prismen vom Schmelzpunkt $143 - 144^{\circ}\text{C}$ (Lit. ³¹⁾ 145°C).

Ausbeute: 1.6 g = 6.2% d.Th.

5.2.3. 2,4-Dibenzylloxy-6-methoxy-5-methyl-acetophenon ³¹⁾

Man rührte 400 mg 2,4-Dibenzylloxy-2-hydroxy-3-methyl-acetophenon, 5 g Kaliumcarbonat geglüht, 40 Tropfen Dimethylsulfat in 100 ml trockenem Aceton 18 Stdn. am Rückfluß.

Die Lösung wurde noch heiß von den Salzen abfiltriert und der Rückstand mit Aceton nachgewaschen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels verblieb ein Öl, welches mit konzentriertem Ammoniak zur Trockne gebracht wurde. Aus Ethanol kristallisierte die gewünschte Verbindung in Prismen.

Schmp. 76°C (Lit. ³¹⁾ 79°C).

Ausbeute: 356 mg = 86% d.Th.

5.2.4. 2,4-Dihydroxy-6-methoxy-5-methylacetophenon

1 g 2,4-Dibenzylloxy-6-methoxy-5-methylacetophenon wurden in 25 ml Essigsäure gelöst und nach Zugabe von 10% Palladium-Aktivkohle solange unter Wasserstoffatmosphäre hydriert (ca. 3 Stdn.), bis chromatographisch kein Ausgangsprodukt mehr nachzuweisen war. Die Lösung wurde von der Kohle abfiltriert, eingeeengt und aus Toluol umkristallisiert. Man erhielt gelbe Plättchen mit einem Schmelzpunkt von 142°C (Lit. ³¹⁾ 142°C).

Ausbeute: 521 mg = 100% d.Th.

5.2.5. 7-Hydroxy-5-methoxy-6-methyl-flavanon ²⁹⁾

Einer Lösung von 0.5 g 2,4-Dihydroxy-6-methoxy-5-methylacetophenon, 0.5 ml Benzaldehyd und 5 ml Ethanol wurden 4 g Kaliumhydroxydplättchen in 3 ml ausgekochtem Wasser zugefügt. Nach Einleiten von Stickstoff rührte man das Gemisch in einem gut verschlossenem Kolben 24 Stdn. bei Zimmertempe-

ratur. Danach waren chromatographisch etwa 2/3 umgesetzt. Wir fügten noch 3 ml Benzaldehyd hinzu. Nach 48 Stdn. war die Reaktion beendet. Man verdünnte die Lösung mit 20 ml Wasser, schüttelte einmal mit Ether aus, um Reste von Benzaldehyd zu entfernen. Dann wurde mit 10%iger Salzsäure auf pH 5 angesäuert und mit Ether erschöpfend extrahiert. Die Etherphase wurde zuerst mit 2%iger Natriumhydrogencarbonatlösung, dann mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt.

Der Rückstand wurde aus Toluol umkristallisiert. Weiße Kristalle Schmp. 205 - 207°C (Lit. ²⁹) 205 - 206°C.

Ausbeute: 0.47 g = 65% d.Th.

DC: R_f 0.41 (Kieselgel, Toluol-Ethylacetat (8:2))

C ₁₇ H ₁₆ O ₄ (284.10)	Ber. C	71.81%	H	5.67%
	Gef. C	71.81%	H	5.60%

IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3260 cm⁻¹(OH), 1800(C=O), 1650, 1475, 1440(Ar), 690(Ar);

NMR: (CDCl₃, TMS int.)

δ = 2.03 ppm (s, 3H, CH₃-6); 2.7 - 3.02 (m, 2H, CH₂-3);

3.78 (s, 3H, O-CH₃); 5.4 (dd, 1H, J = 10 Hz, 5 Hz);

7.4 (s, 5H, Ph); 9.71 (br, 1H, OH-7);

MS: ST 180°C, PT 100°C, 70 eV, R 1000/4KV, m/e (rel.Int.)

284 M⁺(42), 207(26), 180(100), 152(47), 137(32), 103(12), 77(12), 69(17);

5.3. Synthese von Melanervinchalkonpentamethylether

2,4,6-Trimethoxytolyl-3-(2',4',6'-trimethoxy-3'-methyl)-
chalkonyl-5'-phenylmethan

5.3.1. 2,4,6-Trimethoxytolyl-3-(5-methoxy-6-methyl-7-hydroxy)- flavanonyl-8-phenylmethan

150 mg 2,4,6-Trimethoxy-3-methyldiphenylcarbinol und 90 mg 7-Hydroxy-5-methoxy-6-methylflavanon wurden in 20 ml mit Natriumdraht getrocknetem Dioxan p.A. gelöst. Nach Zu-

tropfen von 0.8 ml BF_3 -Etherat wurde das Gemisch 3 1/2 Std. bei Zimmertemperatur gerührt. Beim Zugeben des BF_3 -Etherats bildete sich ein rotbrauner Komplex. Im Laufe der Reaktion wurde die Lösung wieder gelb. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Lösung mit 30 ml Ether versetzt und 3mal mit 20 ml Wasser ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde verworfen, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Die Reinigung erfolgte über Kieselgelplatten im Laufmittelsystem Toluol-Ethylacetat (7:3). Das hellgelbe amorphe Produkt hatte einen Schmelzpunkt von 103°C .

Ausbeute: 230 mg = 78% d.Th.

DC: $R_f = 0.3$ (Kieselgel, Benzin-Ether-Aceton (5:5:1))

IR: (KBr) $\tilde{\nu} = 3290 \text{ cm}^{-1}(\text{OH})$, $2940(\text{Ar})$, $1670(\text{C=O})$, 1540 , 1490 , $1415(\text{Ar})$;

MS: ST 200° , PT 150° , 70 eV, R 3000/4KV, m/e (rel.Int.)

M^+ 554(8), 373(16), 372(58), 371(16), 268(15), 267(23), 225(16), 183(15), 182(100), 91(17);

5.3.2. 2,4,6-Trimethoxytolyl-3-(2',4',6'-trimethoxy-3'-methyl)-
chalkonyl-5'-phenylmethan

200 mg 2,4,6-Trimethoxytolyl-3-(5-methoxy-6-methyl-7-hydroxy)-flavanonyl-8-phenylmethan wurden in ca. 2 ml Ethanol gelöst. Unter Rückfluß und Kühlung tropfte man 2 ml Dimethylsulfat und 4 ml 5%ige wässrige Natronlauge so zu, daß die Lösung während der 7stündigen Reaktionszeit immer alkalisch war. Man fügte ca. 3 ml Wasser hinzu und schüttelte mit Ether aus. Die Etherphase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet, eintrotiert und über Kieselgelplatten im Fließmittel Ether-Benzin-Aceton (5:5:1) getrennt. Wir erhielten 60 mg von 2,4,6-Trimethoxytolyl-3(5,7-dimethoxy-6-methyl)-flavanonyl-8-phenylmethan, welches erneut zur Reaktion eingesetzt werden kann, sowie 19 mg des gewünschten Melanervin-chalkonpenta-methylethers.

Melanervinchalkonpentamethylether

Ausbeute: 19 mg = 9% d.Th.

Schmp.: 70 - 75°C (glasig amorph) (Lit. ²⁾ 70 - 75°C)

DC: $R_f = 0.6$ (Kieselgel, Benzin-Ether-Aceton (5:5:1))

$C_{36}H_{38}O_7$ (582.66) Ber. C 74.20% H 6.57%

Geft. C 73.51% H 6.61%

IR: (KBr) $\tilde{\nu} = 2930, 2820 \text{ cm}^{-1}(\text{CH}), 1640(\text{CO}), 1580(\text{Ar}),$
 $1100(\text{CO}), 690(\text{Ar});$

NMR: (CDCl_3 , TMS int.)

$\delta = 2.10 \text{ ppm (s, 3H); } 2.19 \text{ (s, 3H, CH}_3\text{Ar); } 3.16, 3.50,$
 $3.71, 3.81 \text{ (s, 18H, OCH}_3\text{); } 6.82, 6.31 \text{ (s, 2H, CH-9,}$
 $\text{Ar-H); } 6.95 \text{ (d, J = 16 Hz, 1H, CH-}\alpha\text{); } 7.0 - 7.5 \text{ (m,}$
 $11\text{H, Ph); } 7.41 \text{ (d, J = 16Hz, 1H, CH-}\beta\text{);}$

MS: ST 200°, PT 150°, 70 eV, R 1000/4KV, m/e (rel.Int.)

582 $\text{M}^+(100, 568(22), 567(59), 552(16), 551(37), 536(37),$
 $535(75), 519(10), 459(7), 431(6), 401(3), 271(11),$
 $270(33), 255(9), 239(30), 227(7), 195(35), 193(35),$
 $179(12), 165(24), 131(45), 117(22), 105(15), 103(43),$
 $91(76), 77(22), 44(76);$

2,4,6-Trimethoxy-tolyl-3-(5,7-dimethoxy-6-methyl)-flavanonyl-8-phenylmethan

Ausbeute: 60 mg = 30% d.Th.

DC: $R_f = 0.45$ (Kieselgel, Benzin-Ether-Aceton (5:5:1))

NMR: (CDCl_3 , TMS int.)

$\delta = 2.06, 2.16 \text{ ppm (s, 6H, CH}_3\text{Ar); } 2.70 - 2.82 \text{ (m, 2H,}$
 $\text{CH}_2\text{-3); } 3.19, 3.39, 3.80, 3.83 \text{ (s, 15H, OCH}_3\text{); } 5.13$
 $\text{(dd, J = 5Hz, 10Hz, 1H, H-2); } 6.09 \text{ (s, 1H, CH-9);}$
 $6.30 \text{ (s, 1H, H-3''); } 6.78 - 7.35 \text{ (m, 10H, Ph);}$

6. Synthese von Melanerbin

(2,4-Dihydroxy-6-methoxy)-tolyl-3-(5,7-dihydroxy-6-methyl)-
flavanonyl-8-phenylmethan)

6.1. 2-Hydroxy-3-methyl-4,6-dimethoxymethyl-benzophenon

Es wurden 1.952 g (8mM) des 2,4,6-Trihydroxy-3-methyl-benzophenons (Darstellung siehe S. 70) in wasserfreiem Aceton gelöst und 32 g geglühtes Kaliumcarbonat hinzugefügt. Anschließend wurde eine Lösung aus 1.6 ml (20mM) Chlordinmethylether und 64 ml trockenem Aceton unter ständigem Rühren bei Raumtemperatur innerhalb einer Stunde eingetroft. Nachdem das Reaktionsgemisch mit 500 ml Wasser verdünnt und durch 5%ige Salzsäure neutralisiert war, wurde mit Chloroform extrahiert, die organische Phase mit Wasser ausgewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Einrotieren erfolgte die Reinigung über eine Kieselgelsäule im Fließmittel Toluol-Ethylacetat (9:1). Man erhielt die gewünschte Verbindung als gelbes Öl. Die Ausbeute betrug 1.454 g = 55% d.Th.

DC: R_f = 0.54 (Kieselgel, Toluol-Ethylacetat (9:1))

$FeCl_3$ positiv

NMR: ($CDCl_3$, TMS int.)

δ = 2.11 ppm (s, 3H, CH_3); 3.11, 3.49 (s, 6H, 2 OCH_3);
4.74 (s, 2H, OCH_2-6); 5.24 (s, 2H, OCH_2-4); 6.40 (s,
1H, H-5); 7.25 - 7.70 (m, 5H, Ph); 12.48 (s, 1H, OH-2);

MS: ST 200⁰, PT 180⁰, 70 eV, R 1000/4KV, m/e (rel.Int.)

332 M^+ (100), 301(17), 300(30), 271(11), 269(11), 257(14),
256(18), 255(45), 241(12), 227(18), 197(12), 196(50),
195(11), 166(12), 165(12), 164(11), 137(12), 129(15),
115(18), 106(50), 105(71), 91(42), 83(15), 77(26), 69(18),
65(14), 62(11), 55(14), 54(12), 53(15), 52(42), 50(27),
46(50), 45(61), 44(50), 43(20), 41(14), 40(18), 39(27);

6.2. 2-Benzoyloxy-3-methyl-4,6-dimethoxymethyl-benzophenon

Eine Lösung von 1.269 g (3.82mM) 2-Hydroxy-3-methyl-4,6-dimethoxymethyl-benzophenon, 0.51 ml (4.5mM) Benzylchlorid und 16 ml Dimethylformamid wurde nach Zugabe von 1.64 g Kaliumcarbonat 25 Min. unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung tropfte man das Reaktionsgemisch in ca. 400 ml Wasser und schüttelte mit Chloroform aus. Die organische Phase ergab nach dem Waschen, Trocknen und Einrotieren das Produkt als orange gefärbtes Öl. Es war chromatographisch rein.

Ausbeute: 1.58 g = 97% d.Th.

DC: $R_f = 0,61$ (Kieselgel, Toluol-Ethylacetat (8,5:1,5))

$FeCl_3$ negativ

$C_{25}H_{26}O_6$ (422.46)	Ber. C	71.07%	H	6.20%
	Gef. C	70.60%	H	6.24%

NMR: $CDCl_3$, TMS int.)

$\delta = 2.16$ ppm (s, 3H, CH_3); 3.25 (s, 3H, O- CH_3 -6); 3.52 (s, 3H, O CH_3 -4); 4.79, 5.01, 5.23 (s, 6H, 3 O CH_2); 6.79 (s, 1H, H-5); 7.21 (s, 5H, Ph); 7.34 - 7.59 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'); 7.77 - 8.0 (m, 2H, H-2', H-6');

6.3. 2-Benzoyloxy-3-methyl-4,6-dihydroxy-benzophenon

Man erhitzte 1.62 g 2-Benzoyloxy-3-methyl-4,6-dimethoxy-methyl-benzophenon in 160 ml Methanol, nach Zusatz von 16.2 ml 10%iger Salzsäure, 40 Min. lang am Rückfluß. Anschließend wurde das Gemisch mit Wasser verdünnt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformphase wurde mit Wasser säurefrei gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert. Aus einem Gemisch von n-Hexan-Benzol (2:1) konnte die Substanz umkristallisiert werden.

Schmelzpunkt der weißen Kristalle $155^{\circ}C$.

Ausbeute: 1.14 g = 89% d.Th.

DC: $R_f = 0.43$ (Kieselgel, Toluol-Aceton (9:1)) FeCl_3 positiv

NMR: (CDCl_3 , TMS int.)

$\delta = 2.0$ ppm (s, 3H, CH_3); 4.40 (s, 2H, OCH_2); 6.41 (s, 1H, H-5); 6.58 - 7.28 (m, 5H, Ph); 7.31 - 7.55 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'); 7.58 - 7.83 (m, 2H, H-2', H-6'); 11.42 (s, br, 6 Hz, 1H, OH-6);

MS: ST 200° , PT 150° 70 eV, R 1000/4KV, m/e (rel.Int.

334 M^+ (50), 333(10), 316(11), 244(12), 243(38), 229(45), 194(23), 167(13), 166(11), 106(12), 105(100), 92(50), 91(95), 77(53), 69(16), 65(14), 51(16), 41(10);

6.4. 2-Benzyloxy-3-methyl-4-methoxy-6-hydroxy-benzophenon

Man löste 1.146 g (3.43mM) 2-Benzyloxy-3-methoxy-4,6-dihydroxy-benzophenon in 100 ml Aceton p.A. wasserfrei, fügte 1 g geglühtes Kaliumcarbonat und 0.34 ml (3.5mM) Dimethylsulfat hinzu und erhitze das Gemisch am Magnetrührer unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß. Die Reaktionszeit betrug ab dem Siedepunkt lediglich 10 Min.. Die übliche Aufarbeitung ergab ein gelb gefärbtes Öl, wovon eine kleine Menge für spektroskopische Untersuchungen auf Kieselgelfertigplatten im Fließmittelsystem Toluol-Ethylacetat (95:5) gereinigt wurde. Die restliche Menge wurde sofort weiterverarbeitet.

Rohausbeute: 1.2 g

DC: $R_f = 0.69$ (Kieselgel, Toluol-Aceton (9:1))

NMR: (CDCl_3 , TMS int.)

$\delta = 1.98$ ppm (s, 3H, CH_3); 3.88 (s, 3H, OCH_3); 4.38 (s, 2H, OCH_2); 6.38 (s, 1H, H-5); 6.50 - 7.28 (m, 5H, Ph); 7.31 - 7.55 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'); 7.59 - 7.83 (m, 2H, H-2', H-6'); 11.49 (s, br, 1H, OH);

6.5. 2,6-Dibenzyloxy-3-methyl-4-methoxy-benzophenon

1.2 g (3.44mM) 2-Benzyloxy-3-methyl-4-methoxy-benzophenon (Rohprodukt der vorangegangenen Methylierung) wurden in 40 ml Dimethylformamid gelöst, mit 1.7 g geglühtem Kaliumcarbonat

und 0.451 ml (3.9mM) Benzylchlorid versetzt und unter Rühren 20 Min. am Rückfluß gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung konnte das Produkt aus 80 ml Methanol umkristallisiert werden. Man erhielt weiße Kristalle vom Schmelzpunkt 146 - 147°C in einer Ausbeute von 593 mg. Die Mutterlauge, die eingeeengt und über eine Kieselgelsäule mit dem Laufmittel Toluol-Ethylacetat (97:3) gereinigt wurde, ergab weitere 180 mg sauberer Substanz. Gesamtausbeute: 773 mg = 51% d.Th.

DC: R_f = 0.48 (Kieselgel, Toluol-Ethylacetat (9:1))

$C_{29}H_{26}O_4$	(438.50)	Ber. C	79.43%	H	5.98%
		Gef. C	79.13%	H	6.12%

NMR: ($CDCl_3$, TMS int.)

δ = 2.11 ppm (s, 3H, CH_3); 3.81 (s, 3H, OCH_3); 4.83 (s, 4H, $2OCH_2$); 6.38 (s, 1H, H-5); 6.92 - 7.32 (m, 10H, 2Ph); 7.32 - 7.58 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'); 7.74 - 7.99 (m, 2H, H-2', H-6');

6.6. 2,6-Dibenzoyloxy-3-methyl-4-methoxy-diphenylcarbinol

Zu einer Suspension von 200 mg (5.4mM) $LiAlH_4$ in 5 ml trockenem Ether tropfte man bei Zimmertemperatur während 1 Stde. unter Rühren eine Lösung von 750 mg (1.7mM) 2,6-Dibenzoyloxy-3-methyl-4-methoxy-benzophenon in 220 ml trockenem Ether. Nach einer weiteren 1/2 Stde. zeigte die chromatographische Überprüfung, daß die Reaktion beendet war. Der Überschuß von $LiAlH_4$ wurde mit 2 ml Ethylacetat und 50 ml Wasser zerstört. Nach dem Ansäuern mit Essigsäure auf pH 4 schüttelte man mit Ether aus. Die Etherphase ergab nach dem Waschen, Trocknen und Einrotieren die gewünschte Substanz. Durch Kristallisation aus Methanol erhielt man weiße Nadeln vom Schmelzpunkt 119°C. Ausbeute: 701 mg = 93% d.Th.

DC: R_f = 0.53 (Kieselgel, Toluol-Ethylacetat (9:1))

$C_{29}H_{28}O_4$	(440.51)	Ber. C	79.07%	H	6.41%
		Gef. C	78.98%	H	6.50%

NMR: (CDCl_3 , TMS int.)

δ = 2.13 ppm (s, 3H, CH_3), 3.79 (s, 4H, OCH_3 , OH), 4.64 (dd, 2H, J = 11 u. 14 Hz, $\text{CH}_2\text{-O}$), 4.97 (dd, 2H, J = 11 u. 14 Hz, $\text{CH}_2\text{-O}$), 6.26 (s, 1H, CH-O), 6.39 (s, 1H, H-5), 6.98 - 7.47 (m, 15H, 3Ph);

MS: ST 210° , PT 150° , 70 eV, R 1000/4KV, m/e (rel.Int.)

440 M^+ (45), 349(14), 335(14), 334(34), 333(91), 331(100), 315(11), 258(16), 257(36), 243(27), 242(30), 241(95), 240(30), 213(14), 181(30), 180(14), 178(16), 152(11), 106(14), 105(91), 92(91), 91(91), 90(11), 89(16), 79(14), 78(11), 77(43), 69(11), 65(87), 63(16), 51(23), 41(14), 39(20);

6.7. (2,4-Dibenzyloxy-6-methoxy)-tolyl-3-(7-hydroxy-6-methyl-5-methoxy)-flavanonyl-8-phenylmethan

155 mg (0.352 mM) 2,6-Dibenzyloxy-3-methyl-4-methoxy-diphenylcarbinol und 200 mg (0.704mM) 7-Hydroxy-6-methyl-5-methoxy-flavanon (Darstellung siehe S. 72) wurden in 12 ml Dioxan p.A. wasserfrei gelöst. Bei Zimmertemperatur wurden unter Rühren 0.352 ml BF_3 -Etherat in 5 ml Dioxan zugetropft und noch 1/2 Stde. weitergerührt. Man verdünnte das Gemisch mit 200 ml Wasser. Nach dem Ausschütteln mit Chloroform, Trocknen und Einrotieren, wurde das Reaktionsprodukt über Kieselgelfertigplatten im Fließmittel Toluol-Ethylacetat (9:1) aufgetrennt. Neben 108 mg des im Überschuß zugegebenen 7-Hydroxy-6-methyl-5-methoxy-flavanons, erhielt man 207 mg des Kondensationsproduktes. Aus MeOH kristallisierte die Substanz. Schmp. 158°C . Ausbeute: 207 mg = 83% d.Th.

DC: R_f = 0.30 (Kieselgel, Toluol-Ethylacetat (9:1))

$\text{C}_{46}\text{H}_{42}\text{O}_7$	(706.84)	Ber. C	78.17%	H	5.99%
		Gef. C	78.43%	H	6.04%

IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3300 cm^{-1} (OH), 2860 (CH arom.), 1665 (C=O), 1585, 1490, 1450 (Ar);

NMR: (CDCl_3 , TMS int.)

δ = 1.93 ppm, 2.01, 2.10 (s, 6H, CH_3 -6,1"); 2.50 - 2.84 (m, 2H, CH_2 -3); 3.72, 3.79, 3.82 (s, 6H, OCH_3 -5,6"); 4.21 - 4.42 (m, 2H, CH_2 -0); 4.72 - 4.98 (m, 2H, CH_2 -0); 5.27 (dd, 1H, $J_{aa} = 6\text{Hz}$, $J_{ae} = 10\text{Hz}$, H-2); 6.33, 6.36 (s, 1H, H-9); 6.71, 6.78 (s, 1H, H-5"); 6.83 - 7.39 (m, 20H, 5Ph);

6.8. (2,4-Dibenzoyloxy-6-methoxy)-tolyl-3-(5,7-dihydroxy-6-methyl)-flavanonyl-8-phenylmethan

Entmethylierung nach SESHADRI ²⁹⁾

140 mg (0.198mM) (2,4-Dibenzoyloxy-6-methoxy)-tolyl-3-(7-hydroxy-6-methyl-5-methoxy)-flavanonyl-8-phenylmethan und 300 mg Aluminiumchlorid wurden in 80 ml trockenem Acetonitril gelöst und 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Man destillierte das Lösungsmittel ab, versetzte den Rückstand mit Eis und 10%iger Salzsäure. Die Suspension wurde mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Waschen, Trocknen und Einrotieren der organischen Phase erfolgte die Reinigung des Rohproduktes (108 mg) über 12 Kieselgelfertigplatten der Schichtdicke 0.5 mm im Laufmittel Toluol-Ethylacetat (97:3).

Ausbeute: 40 mg = 29% d.Th.

DC: $R_f = 0.66$ (Kieselgel, Toluol-Ethylacetat (97:3))

$\text{C}_{45}\text{H}_{40}\text{O}_7$	(692.82)	Ber. C	78.02%	H	5.82%
		Gef. C	76.13%	H	5.78%

NMR: (CDCl_3 , TMS int.)

δ = 1.94, 1.95, 2.03, 2.12 ppm (s, 6H, CH_3 -6,1"); 2.50 - 2.89 (m, 2H, CH_2 -3); 3.73, 3.76 (s, 3H, OCH_3); 4.23 - 4.45 (m, 2H, CH_2 -0); 4.67 - 4.91 (m, 2H, CH_2 -0); 5.29 (dd, 1H, $J = 6$ u. 10Hz , H-2); 6.33, 6.37 (s, 1H, H-9); 6.67, 6.72 (s, 1H, H-5"); 6.88 - 7.41 (m, 20 H, 5Ph); 12.15, 12.18 (s, 1H, OH-5);

6.9. ($\pm$) Melanervin (2,4-Dihydroxy-6-methoxy)-tolyl-3-(5,7-dihydroxy-6-methyl)-flavanonyl-8-phenylmethan

30 mg (0.0433mM) (2,4-Dibenzyloxy-6-methoxy)-tolyl-3-(5,7-dihydroxy-6-methyl)-flavanonyl-8-phenylmethan wurden in 10 ml Methanol gelöst und in Gegenwart von 50 mg 10%iger Palladiumkohle mit der berechneten Wasserstoffmenge von 2.08 ml bei Raumtemperatur ohne Druck hydriert. Nach dem Abfiltrieren der Kohle und dem Einengen des Lösungsmittels erhielt man 17 mg des Reaktionsproduktes. Es war chromatographisch rein und mit dem natürlichen (-) Melanervin in den Fließmitteln Toluol-Ethylacetat (9:1), Benzin-Ether-Aceton (5:5:1) und Dichlorethan-Ethylacetat-Eisessig (8:1:1) identisch.

Ausbeute: 17 mg = 76.6% d.Th.

Kristalle aus Benzol/n-Hexan vom Schmp. = 182°C

$C_{31}H_{28}O_7$ (512.56) Ber. C 72.64% H 5.50%
Gef. C 72.67% H 5.41%

DC: R_f = 0.35 (Kieselgel, Benzin-Ether-Aceton (5:5:1))

R_f = 0.27 (Kieselgel, Toluol-Ethylacetat (9:1))

R_f = 0.79 (Kieselgel, Dichlorethan-Ethylacetat-Eisessig (8:1:1))

IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3410 cm^{-1} (OH), 1620 (C=O), 1440, 1120 (CO),
798, 763, 727, 693 (Ar)

NMR: DMSO- d_6 , TMS int.)

δ = 1.93 ppm (s, 3H); 1.96 (s, 3H, CH_3 -3",6); 2.80 - 3.23 (m, 2H, CH_2 -3); 3.73 (s, 3H, OCH_3); 5.52 (dd, J = 5 u. 14Hz, H-2); 6.18 (s, 1H, CH-9); 6.63 (s, 1H, H-3"); 7.15 (s, br, 5H, Ph"); 7.35 (s, 5H, Ph'); 9.88 (br, 3H, OH-2",6",7); 12.60 (s, 1H, OH-5);

MS: ST 130°C, PT 100°C, 70 eV, R 1000/4KV, m/e (rel.Int.)
512 M^+ (6), 494(1), 417(7), 360(18), 359(17), 358(18), 357(16), 330(24), 329(23), 270(100), 269(56), 253(24), 243(21), 242(58), 241(59), 227(18), 193(91), 167(36), 154(50), 153(29), 139(25), 138(81), 123(23), 110(21), 104(26), 103(26), 91(47), 77(29), 69(33), 55(25), 51(26), 39(27);

6.10. ($\pm$) Melanervin-tetraacetat aus synthetischem ($\pm$) Melanervin

30 mg ($\pm$) Melanervin (chromatographisch einheitliches Produkt nach der Entbenzylierung) wurden im Gemisch von 1.5 ml Acetanhydrid und 1.5 ml Pyridin bei Zimmertemperatur acetyliert. Nach üblicher Aufarbeitung erhielten wir 25 mg des gewünschten Produktes. Es war chromatographisch rein und nach der Dünnschichtplatte mit Melanervin-tetraacetat aus natürlichem Melanervin identisch. Zweimaliges Umkristallisieren aus n-Hexan ergab 4 mg Tetraacetat mit einem scharfen Schmelzpunkt 187 - 189°C.

$C_{39}H_{36}O_{11}$	(680.67)	Ber. C 68.81%	H 5.33%
		Gef. C 68.62%	H 5.28%

6.11. ($\pm$) Strobopinin 29)

165 mg 5-O-Methyl-Strobopinin (Darstellung s.S. 72) wurden in 48 ml abs.Acetonitril gelöst und 330 mg Aluminiumchlorid hinzugegeben. Die Lösung wurde am Rückfluß unter Feuchtheitsausschluß 1 Stde. gekocht. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels versetzte man den Rückstand mit Eis und 10%-iger Salzsäure. Die Suspension wurde mit Chloroform ausgeschüttelt, die organische Phase getrocknet und einrotiert. Man erhielt die gewünschte Verbindung in reiner Form.

Ausbeute: 142 mg = 90.5% d.Th.

Schmelzpunkt der Kristalle aus Methanol = 232°C (Lit. ²⁹)
Schmp. 232°C).

DC: $FeCl_3$ -Reaktion positiv

^{13}C -NMR: (DMSO- d_6 , TMS int.)

(Daten siehe Allgemeiner Teil, S. 27)

6.12. (2,4-Dibenzyloxy-6-methoxy)-tolyl-3-(5,7-dihydroxy-6-methyl)-flavanonyl-8-phenylmethan

aus Strobopinin und 2,6-Dibenzyloxy-3-methyl-4-methoxy-diphenylcarbinol

80 mg (0.296mM) Strobopinin und 150 mg (0.296mM) 2,6-Dibenzyl-

oxy-3-methyl-4-methoxy-diphenylcarbinol (Darstellung s.S. 80) wurden in 10 ml Dioxan gelöst. Bei Zimmertemperatur tropfte man während 1 Stde. unter Rühren 0,305 ml BF_3 -Etherat in 5 ml Dioxan. Danach verdünnte man das Gemisch mit 200 ml Wasser und schüttelte mit Chloroform aus. Die organische Phase enthielt das Reaktionsprodukt (220 mg), das über 3 Kieselgelfertigplatten (Schichtdicke 2 mm) im Laufmittel Toluol-Ethylacetat (97:3) gereinigt wurde.

Ausbeute: 158 mg = 75% d.Th.

Aus n-Hexan-Benzol kristallisierte die Substanz, Schmp. 169 - 170, 173 - 175°C.

Von dieser Verbindung wurden 121 mg in üblicher Weise hydriert und 85 mg (+) Melanerin erhalten.

7. Darstellung von optisch aktivem Melanerin

7.1. Kondensation von (-)Strobopinin mit 2,6-Dibenzyl-3-methyl-4-methoxy-diphenylcarbinol

10 mg (-)Strobopinin⁺) $[\alpha]_D^{24} = -44^\circ$ in MeOH (c = 0.9) (0.037mM) und 48 mg 2,6-Dibenzyl-3-methyl-4-methoxy-diphenylcarbinol (0.111mM) wurden unter gleichen Bedingungen wie auf S. 81 beschrieben, mit 0.1 ml BF_3 -Etherat in Dioxan kondensiert. Das reine Reaktionsprodukt, Ausbeute 17 mg, wurde auf vier Kieselgelfertigplatten der Schichtdicke 0.2 mm aufgetragen und im Fließmittel Benzol-Ethylacetat (97:3) entwickelt. Im UV-Licht waren zwei etwas voneinander getrennte Zonen 1 ($R_f = 0.66 - 0.64$) und 3 ($R_f = 0.63 - 0.64$) zu sehen, die nach dem Abtragen mit Dichlormethan-Methanol (1:1) eluiert wurden und aus Benzol-n-Hexan kristallisiert werden konnten. Die beiden Mutterlaugen wurden zur Fraktion 2 vereinigt.

Zone 1: Ausbeute 2 mg, Schmp. = 167.5 - 179.5°C

CD: nm ($\Delta\epsilon$) in MeOH: 343 (+ 1.48), 314 (+ 1.81),
294 (- 12.51), 239 (- 3.83)

+) Diese Substanz wurde früher in unserem Arbeitskreis isoliert.

Zone 2: Ausbeute 12 mg, Schmp. = 130 - 163°C

CD: nm ($\Delta\epsilon$) in MeOH: 343 (+ 0.93), 314 (+ 1.05),
294 (- 11.50), 239 (- 5.14)

Zone 3: Ausbeute 1.5 mg, Schmp. 167 - 169°C

CD: nm ($\Delta\epsilon$) in MeOH: 343 (+ 0.98), 314 (+ 1.26),
294 (- 7.23), 239 (- 1.28)

7.2. Linksdrehendes Melanervin (2S/9R oder S)

Die Verbindung der Zone 1 der vorhergehenden Reaktion wurde durch katalytische Hydrierung (siehe S. 83) in das linksdrehende Melanervin (2S/9R oder S) übergeführt. Es war chromatographisch mit dem Naturstoff identisch.

CD: nm ($\Delta\epsilon$) in MeOH: 350 (+ 0.67), 315 (+ 1.62), 291 (- 8.10),
245 (- 8.54), 230 (+ 1.75)

8. Isolierung und Strukturaufklärung von Neoflavonoiden aus

Dalbergia melanoxylon

8.1. Herkunft der Droge

Das Drogenmaterial wurde von Herrn P. van Wyk, Chief Research Officer, Kruger National Park, Skukuza, Transvaal, Südafrika, zur Verfügung gestellt.

8.2. Isolierungen

834 g gepulvertes Kernholz wurde zum Entfetten einen Tag mit 2 l Petrolether mazeriert und danach eine Woche lang mit 4 x 2 l Benzol bei Zimmertemperatur bis zur Farblosigkeit extrahiert. Die Droge wurde weitgehend getrocknet und anschließend erneut eine Woche lang mit 4 x 2 l Ethylacetat ausgezogen. Nach Abzug des Lösungsmittels lieferte der Benzol-extrakt 46.5 g, der Ethylacetatextrakt 87.2 g eines braunen Pulvers.

a) Auftrennung des Benzolextraktes

Die Auftrennung des Benzolextraktes (25 g) erfolgte über eine Kieselgelsäule (1 m Länge, 8 cm Durchmesser) mit Benzol-Aceton-Ethanol (85:10:5) als Elutionsmittel in Fraktionen zu 15 ml. Die Fraktion 3 (Glas 51-86) = 4.423 g, die nach DC die Verbindungen I - IV enthielt, wurde über eine zweite Kieselgelsäule mit CCl_4 -Aceton (55:45) aufgetrennt. Man konnte zwei Hauptfraktionen daraus gewinnen: Fraktion 31 (Glas 30-49) = 206 mg, in der Verbindung I angereichert und Fraktion 32 (Glas 82-109) = 2.34 g, mit den Verbindungen II, III und IV. Aus Fraktion 31 wurde nach einer letzten Reinigung über eine Kieselgelsäule mit dem Fließmittel Cyclohexan-Aceton- CHCl_3 (6:3:1) die Verbindung I gewonnen.

Die Fraktion 32 wurde weiter über verschiedene Kieselgelsäulen aufgetrennt. Die erste Säule mit dem Fließmittel Cyclohexan-Aceton (75:25) lieferte aus den Gläsern 16-31 Verbindung II. In den Gläsern 43-78 fanden sich die Verbindungen III und IV, die zur Fraktion 326 (1.32 g) vereint wurden. Eine weitere Kieselgelsäule mit Benzol-MeOH (9:1) als Eluiermittel ergab Verbindung III (Glas 30-41), sowie Fraktion 3262 (Glas 45-54) = 0.7 g, die nach der letzten Reinigung über eine Kieselgelsäule im Laufmittel Benzol- CHCl_3 -MeOH (30:67:3) zur Verbindung IV führte.

b) Auftrennung des Ethylacetatextraktes

20 g Ethylacetatextrakt wurden über eine Kieselgelsäule mit dem Laufmittel Cyclohexan-Aceton (65:35) chromatographiert. Die Gläser 45-93 enthielten die Verbindungen VIII und IX. Sie wurden zur Fraktion 4 (1.8 g) zusammengefaßt. Die Gläser 170-194 enthielten die Verbindungen V, VI und VII. Sie wurden zur Fraktion 7 (4.1 g) vereint. Fraktion 4 ergab über eine weitere Kieselgelsäule mit Benzol-Aceton (9:1) Verbindung IX (Glas 18-28) und Verbindung VIII (Glas 32-36).

Die Fraktion 7 lieferte bereits nach einer weiteren Kieselgelsäule Dichlorethan-Aceton (9:1) als Laufmittel die Verbindungen VII (Glas 13-19), VI (27-38) und V (40-45) so gut aufgetrennt, daß sie durch anschließende Kristallisation in reiner Form erhalten werden konnten.

8.3. Strukturaufklärungen

4-Methoxy-dalbergion (Verbindung I)

Ausbeute nach Kristallisation aus Aceton/Benzin: 290 mg
Schmp. 116 - 117°C (Lit. ⁵¹) Schmp. 118°C

Dalbergin (Verbindung II)

Ausbeute nach der Kristallisation aus Ethanol/Benzol: 23 mg
Schmp. 211 - 212°C (Lit. ⁵¹) Schmp. 212 - 214°C

3-(4"-Methoxyphenyl)-3-(2',5'-dihydroxy-4'methoxyphenyl)-propen (Verbindung III)

Ausbeute 95 mg

Schmp. amorph 52°C

DC: $R_f = 0.32$ (Kieselgel, Benzol-Methanol (9:1))

UV: max 290 nm

MS: ST 200⁰, 70 eV, R 1000/4KV, m/e (rel.Int.)

M^+ 286(100), 273(29), 271(16), 270(27), 255(25), 181(69),
167(16), 165(13), 153(18), 131(19), 121(35), 107(36),
70 (19), 65(12);

NMR: (CDCl₃, TMS int.)

δ = 3.70 ppm (s, 3H, OCH₃); 3.78 (s, 3H, OCH₃); 4.68 - 5.26
(m, 3H, -CH = CH₂); 6.50 (s, 1H, Ph); 6.75 (s, 1H, Ph);
6.65 (d, 2H, J = 9 Hz, Ph); 7.0 (d, 2H, J = 9Hz, Ph);

Melanoxin (Verbindung IV)

Ausbeute: 25 mg

Schmp. 107 - 108°C (Lit. ⁵³) Schmp. 107 - 108°C

2,5,3'-Trihydroxy-4,4'-dimethoxy-benzophenon (Verbindung V)

Ausbeute: 22 mg

Kristalle aus Dichlorethan/Aceton Schmp. 229 - 230°C

DC: $R_f = 0.44$ (Kieselgel, Dichlorethan-Aceton (9:1))

UV: max 270 nm, 290 nm, 365 nm

IR: (KBr) $\nu = 3410 \text{ cm}^{-1}$ (Ph-OH), 1640 (C=O), 1520 (Ar);

MS: M^+ 290(85), 289(39), 275(19), 274(23), 273(18), 257(23),
215(11), 201(11), 169(14), 168(40), 167(100), 166(90),
165(26), 152(24), 151(41), 145(26), 138(27), 137(18),
129(16), 125(12), 124(44), 123(44), 115(29), 111(30),
110(17), 109(37), 108(34), 107(19), 96(24), 95(25),
93(11), 81(19), 80(16), 79(27), 78(16), 77(24), 69(36),
65(28), 55(20), 53(36), 52(24), 51(25), 39(15), 32(17),
28(38);

NMR: (DMF- d_6 , TMS int.)

$\delta = 3.95 \text{ ppm}$ (s, 6H, OCH_3), 6.60 - 7.40 (m, 5H, Ph);

2,5,3'-Triacetoxy-4,4'-dimethoxy-benzophenon

12 mg der Verbindung V wurden in üblicher Weise mit einem Gemisch von Pyridin und Acetanhydrid acetyliert.

Schmp. 160°C

MS: M^+ 416(41), 375(36), 374(49), 334(35), 333(48), 332(100),
331(36), 292(17), 291(41), 290(86), 289(37), 275(16),
274(30), 273(19), 272(13), 261(22), 259(17), 258(17),
257(31), 229(14), 209(21), 201(11), 168(35), 167(69),
166(69), 165(40), 152(13), 151(40), 149(17), 137(34),
124(37), 123(37), 109(29), 108(14), 95(12), 79(13),
69(19), 65(11), 59(10), 53(11), 43(54), 32(11), 29(36);

NMR: (Aceton- d_6 , TMS int.)

$\delta = 1.88 \text{ ppm}$ (s, 3H, OAc); 2.24 (s, 6H, OAc); 3.98 (s, 6H, OCH_3); 7.05 (s, 1H, H-Ph); 7.25 (d, 1H, $J = 9 \text{ Hz}$, H-Ph); 7.3 (s, 1H, H-Ph); 7.5 (d, 1H, $J = 2 \text{ Hz}$, H-Ph); 7.7 (dd, 1H, $J = 9 \text{ u. } 2 \text{ Hz}$, H-Ph);

Melannin (Verbindung VI)

Ausbeute: 22 mg

Kristalle aus Aceton Schmp. 105°C , Lit. ⁵³⁾

Melannein (Verbindung VII)

Ausbeute: 53 mg

Kristalle aus Dichlorethan/Aceton Schmp. $223 - 224^{\circ}\text{C}$ (Lit. ⁵²⁾
Schmp. $220,5 - 220^{\circ}\text{C}$)

4'-Hydroxy-4-methoxy-dalbergion (Verbindung VIII)

Ausbeute: 27 mg

Kristalle aus Aceton Schmp. $173 - 174^{\circ}\text{C}$ (Lit. ⁵⁶⁾ Schmp. $172 - 178^{\circ}\text{C}$)

3'-Hydroxy-4,4'-dimethoxy-dalbergion (Verbindung IX)

Ausbeute: 150 mg

Kristalle aus Aceton Schmp. $103 - 104^{\circ}\text{C}$ (Lit. ⁵⁴⁾ Schmp. $101 - 102^{\circ}\text{C}$)

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1) O.SELIGMANN, Dissertation München (1977)
- 2) H.WAGNER, O.SELIGMANN, H.P.HÖRHAMMER, V.M.CHARI u. J.F.MORTON, Tetrahedron Letters 17, 1341 (1976)
- 3) G.LINDSTEDT u. A.MISTÖRY, Acta Chem.Scand. 5, 1 (1951)
- 4) G.MAURER, Dissertation München (1970)
- 5) I.MAURER-RIESS u. H.WAGNER, Tetrahedron 33, 11, 1405 (1977)
- 6) K.NAKAZAWA, Chem.Pharm.Bull., Japan 10, 1032 (1962)
- 7) K.NAKAZAWA u. M.ITO, Chem.Pharm.Bull., Japan 16, 2503 (1968)
- 8) K.NAKAZAWA u. M.ITO, Chem.Pharm.Bull., Japan 11, 283 (1963)
- 9) K.WEINGES, J.PERNER, H.D.MARX, Chem.Ber. 103, 2344 (1970)
- 10) B.R.BROWN, W.CUNNINGS u. J.NEWBOLD, J.Chem.Soc. 3677 (1961)
- 11) T.A.GEISSMANN, N.N.YOSHIMURA, Tetrahedron Letters, 2669 (1966)
- 12) L.JURD u. R.LUNDIN, Tetrahedron 24, 2653 (1968)
- 13) K.WEINGES, H.D.MARX u. K.GÖRITZ, Chem.Ber. 103, 2336 (1970)
- 14) G.A.OLAH, J.Am.Chem.Soc. 86, 932 (1964)
- 15) F.BOHLMANN u. K.M.KLEINE, Chem.Ber. 99, 855 (1966)
- 16) A.C.JAIN, S.M.JAIN u. J.SINGH, Tetrahedron 30, 2485 (1974)
- 17) W.L.LASWELL JR., u. CH.D.HUFFORD, J.Org.Chem. 42, 1295 (1977)
- 18) B.R.BROWN, W.CUNNINGS u. G.A.SOMMERFIELD, J.Chem.Soc. 3757 (1957)
- 19) Y.GOLD u. F.L.TYE, J.Chem.Soc. 2172 (1952)
- 20) G.A.OLAH u. C.H.PITTMANN JR., J.Am.Chem.Soc. 87, 3507 (1965)
- 21) G.A.OLAH, C.H.PITTMANN JR., E.NAMANWORTH u. M.B.CONNISAROW, J.Am.Chem.Soc. 88, 5571 (1966)
- 22) H.A.SMITH u. B.B.STEWART, J.Am.Chem.Soc. 79, 3693 (1957)
- 23) P.D.BARTLETT u. J.D.McCOLLUM, J.Am.Chem.Soc. 78, 1441 (1956)
- 24) D.TAUB, C.H.KUO u. N.L.WENDLER, J.Org.Chem. 28, 3344 (1963)
- 25) V.H.POWELL u. M.D.SUTHERLAND, Australian J.Chem. 16, 282 (1963)
- 26) A.C.JAIN, PYARE LAL u. T.R.SESHADRI, Indian J.Chem. 6, 485 (1968)
- 27) W.GRUBER, Chem.Ber. 75 31 (1942)
- 28) McGOOKIN, ROBERTSON u. SIMPSON, J.Chem.Soc. 3, 2021 (1951)
- 29) S.C.BHRARA, R.N.GOEL, A.C.JAIN u. T.R.SESHADRI, Indian J.Chem. 2, 399 (1964)
- 30) A.C.JAIN, P.LAL, T.R.SESHADRI, Tetrahedron 2, 283 (1969)
- 31) W.B.WHALLEY, J.Chem.Soc. 105 (1955)
- 32) J.CHOPIN, C.R.Acad.Sci.Paris 245, 2300 (1957)
- 33) R.L.EDWARDS u. D.V.WILSON, J.Chem.Soc. 5003 (1961)
- 34) S.ANTUS, L.FARKAS, A.GOTTSEGEN, Zs.KARDOS-BALOGH u. N.NOGRADI, Chem.Ber. 109, 3811 (1976)
- 35) H.ARAKAWA u. M.NAKAZAKI, Ann. 636, 111 (1960)
- 36) H.ARAKAWA u. Y.MASUI, Bull.Chem.Soc.Jap. 42, 1452 (1969)
- 37) W.GAFFIELD u. A.C.WAISS Jr., Chem.Comm. 29 (1968)
- 38) W.GAFFIELD, Tetrahedron 26, 4093 (1970)
- 39) G.SNATZKE, Tetrahedron 21, 413 (1965)
- 40) H.H.JAFFE u. M.ORCHIN: Theory and Application of Ultraviolet Spectroscopy, S. 254, J.Wiley, New York (1962)
- 41) G.SNATZKE, Tetrahedron 21, 421 (1965)
- 42) G.SNATZKE, Tetrahedron 21, 439 (1965)
- 43) J.W.CLARK-LEWIS, Austr.J.Chem. 21, 2059 (1968)

- 44) R.S.CAHN, C.K.INGOLD u. Y.PRELOG, *Angew.Chemie* 78, 413 (1956)
- 45) E.ERDTMAN, *Svensk,kem.Tidskr.* 56, 2 (1944)
C.A. 40, 1309 (1946)
- 46) H.ERDTMAN, *Sci.Proc.Roy.Dublin Soc.* 27, 129 (1956)
- 47) S.MATSUURA, *Pharm.Bull.(Tokyo)* 5, 195 (1957)
C.A. 52, 5396 e (1958)
- 48) J.CHOPIN, *Compt.Rend.* 245, 2300 (1957)
C.A. 52, 20138 f (1958)
- 49) WATT, BREYER u. BRANDWIJK, The medicinal and poisonous plants of Southern and Eastern Africa
- 50) B.J.DONNELLY, D.M.X.DONNELLY u. A.M.O'SULLIVAN, *Chem.u.Ind.* 1498 (1966)
- 51) B.J.DONNELLY, D.M.X.DONNELLY u. A.M.O'SULLIVAN, *Tetrahedron* 24, 2617 (1968)
- 52) B.J.DONNELLY, D.M.X.DONNELLY, A.M.O'SULLIVAN u. J.P.PRENDERGAST, *Tetrahedron* 25, 4409 (1969)
- 53) D.M.X.DONNELLY, Lecture at a Symposium on recent Chemistry and Biochemistry of Phenolic Compounds, Dublin (1971)
- 54) D.M.X.DONNELLY, P.KAVANAGH, J.POLONSKY u. G.KUNESCH, *J.Chem.Soc., Perkin I*, 985 (1973)
- 55) D.M.X.DONNELLY, B.J.NANGLE, J.P.PRENDERGAST u. A.M.O'SULLIVAN, *Phytochemistry* 7, 647 (1968)
- 56) D.M.X.DONNELLY, J.C.THOMPSON, W.B.WHALLEY u. S.AHMAD, *J.Chem.Soc., Perkin I*, 1737 (1973)
- 57) M.GREGSON, K.KUROSAWA, W.D.OLLIS, B.T.REDMAN, R.J.ROBERTS, I.O.SUTHERLAND, A.BRAGA DE OLIVEIRA, W.B.EYTON u. O.R.GOTTLIEB, *Chem.Commun.* 1390 (1968)
- 58) L.JURD, K.STEVENS u. G.MANNERS, *Phytochemistry* 11, 3287 (1972)
- 59) V.M.CHARI, H.WAGNER u. A.NESZMELYI, Flavonoids and Bioflavonoids, Current Research Trends, Proceedings of the Fifth Hungarian Bioflavonoid Symposium, Matrafüred, Hungary, Akademiai Kiado, Budapest (1977)
- 60) H.WAGNER, V.M.CHARI u. J.SONNENBICHLER, *Tetrahedron Letters* 21, 1799 (1966)
- 61) V.M.CHARI, M.ILYAS, H.WAGNER u. P.W.THIES, *Phytochemistry* 16, 1110 (1977)
- 62) B.TERNAI u. K.R.MARKHAM, *Tetrahedron* 32, 565 (1976)
- 63) K.R.MARKHAM u. B.TERNAI, *Tetrahedron* 32, 2607 (1976)
- 64) K.R.MARKHAM, B.TERNAI, R.STANLEY, H.GEIGER u. T.J.MABRY, *Tetrahedron* 34, 1389 (1978)
- 65) A.PELTER, R.S.WARD u. T.I.GRAY, *J.Chem.Soc. Perkin I*, 2475 (1976)
- 66) E.WENKERT u. H.E.GOTTLIEB, *Phytochemistry* 16, 1811 (1977)
- 67) J.B.STOTHERS, Carbon-13-NMR Spectroscopy, Academic Press, New York (1972)
- 68) E.BREITNER u. G.BAUER, ¹³C-NMR-Spektroskopie, G.Thieme -Verlag, Stuttgart (1977)
- 69) N.J.CUSSANS u. T.N.HUCKERBY, *Tetrahedron* 31, 2719 (1975)
- 70) A.POMILIO, B.ELLMANN, K.KÜNSTLER, G.SCHILLING u. K.WEINGES, *Liebigs Ann.Chem.* 588 (1977)
- 71) K.K.CHAN, D.D.GIANNINI, A.H.CAIN, J.D.ROBERTS, W.PORTER u. W.F.TRAGER, *Tetrahedron* 33, 899 (1977)
- 72) M.H.A.ELGAMAL, N.H.ELEWA, E.A.M.ELKRISY u. H.DUDDECK, *Phytochemistry* 18, 139 (1979)

- 73) A.K. BOSE, H. FUJIIWARA, V.S. KAMAT, G.K. TRIVEDI u. S.C. BHATTACHARYYA, Tetrahedron 35, 13 (1979)
- 74) H. WAGNER, O. SELIGMANN, V.M. CHARI, E. WOLLENWEBER, V.H. DIETZ, D.M.X. DONNELLY, M.J. MEEGAN u. B.O'DONNELL, Tetrahedron Letters 44, 4269 (1979)
- 75) P.W. WESTERMANN, S.P. GUNASEKERA, M. UVAIS, S. SULTANBAWA u. R. KAZLAUSKAS, Org. Mag. Res. 9, 631 (1977)
- 76) N.A. LANGE, Handbook of Chemistry, Handbook Publishers, Inc. Sandusky, Ohio (1956)

L E B E N S L A U F

Eva S c h i n d l b e c k geboren am 8.10.1946 in München

Eltern: Josef und Berta Schindlbeck geb.
Schuster, Zahnärzte

Schulbildung: 1953 - 1967
Juli 1967 Abitur am Gymnasium
Weilheim

Berufsausbildung: 1967 - 1969 Studium der Zahnmedizin
an der Universität Hamburg

Praktikantenzeit: 1969 - 1971 Hans-Mielich-Apotheke
München

Pharm.Vorexamen: März 1971 in München

Studium der Pharmazie: SS 1971 - WS 1974 an der Ludwig-
Maximilians-Universität München

Pharm.Staatsprüfung: Mai 1974

Approbation als Apotheker: Oktober 1974

Wissenschaftliche Tätigkeit: Oktober 1974 Beginn der Promotions-
arbeit am Institut für Organische
Chemie an der Universität des
Oranje-Freistaates in Bloemfontein
Südafrika unter Leitung von Herrn
Professor Dr.D.G.Roux
Januar 1976 Fortsetzung der Arbeit
am Institut für Pharmazeutische
Arzneimittellehre der Universität
München unter Leitung von Herrn
Professor Dr.H.Wagner mit gleich-
zeitiger Tätigkeit als wissenschaft-
liche Hilfskraft

